# COMISIÓN REVISORA

# SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

## ACTA No. 54

## SESIÓN ORDINARIA – PRESENCIAL

## 24 DE OCTUBRE DE 2012

## ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
   - 3.1. GUÍA DE BIODISPONIBILIDAD PARA COLOMBIA
   - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
   - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
   - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

## DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria - presencial de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la Sala de Juntas de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, previa verificación del quórum:

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

Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón

Secretaria Ejecutiva:
Dra. Nelly Herrera Parra

## 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

No aplica

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1. GUÍA DE BIODISPONIBILIDAD PARA COLOMBIA

Radicado : 12006770
Fecha : 31/01/2012
Interesado : Subdirección de Registros Sanitarios

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluar y aprobar el documento de la referencia elaborado por la Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia, el cual se realizó dentro del marco del contrato interadministrativo Nº858 del 2011 suscrito entre el Invima y la Universidad.

Lo anterior, teniendo en cuenta lo establecido por la Resolución 1400 de agosto 24 de 2001 "*Por la cual se estableció la Guía de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos de que trata el Decreto 677 de 1995"* y su artículo 2, el cual establece:

"Adoptar oficialmente la Guía de Biodisponibilidad o de Bioequivalencia recomendada por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, en su sesión de fecha marzo 30 de 2001, contenida en el acta Nº 9 de esa misma fecha y año, Anexo que hace parte integral de la presente resolución"

**CONCEPTO: Revisada la documentada, la Sala en pleno ha discutido y analizado la Guía de Biodisponibilidad para Colombia desarrollada dentro del contrato interadministrativo No. 858 de 2011, suscrito entre el INVIMA y la Universidad Nacional de Colombia. Concretamente la Sala se ha referido a la guía actualizada de Biodisponibilidad/Bioequivalencia y a la**

**Propuesta de actualización de la regulación, productos 1, 2 y 3 del documento en referencia, y ha concluido que éste recoge los elementos técnicos y científicos que de acuerdo al estado del arte deben ser considerados para garantizar la utilidad y pertinencia de las guía de biodisponibilidad que deberán ser acogidas por el Ministerio de Salud y Protección Social. Por lo que recomienda aceptar los documentos señalados y remitirlos al Ministerio de Salud y Protección Social para lo de su competencia.**

## 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

### 3.2.1. QUETIAPINA 25 mg TABLETAS RECUBIERTAS
### QUETIAPINA 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS
### QUETIAPINA 200 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20050669
Radicado : 2012082267
Fecha : 2012/07/18
Interesado : BCN Medical S.A.
Fabricante : Jewim Pharmaceutical (Shandong) CO.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene Quetiapina fumarato equivalente a 25 mg de Quetiapina.
Cada tableta recubierta contiene Quetiapina fumarato equivalente a 100 mg de Quetiapina.
Cada tableta recubierta contiene Quetiapina fumarato equivalente a 200 mg de Quetiapina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: La Quetiapina está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia. Trastorno bipolar incluyendo: Episodios maniacos asociados con trastorno bipolar. Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar (episodio maniaco, mixto o depresivo) en combinación con un estabilizador del ánimo (litio o valproato).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. Embarazo, lactancia y pacientes menores de 18 años. Se requiere evaluación oftalmológica durante el tratamiento. Se puede presentar

hipotensión ortostática, por lo cual se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja.

Precauciones y Advertencias: Pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para diabetes mellitus y con síntomas de hiperglucemia deben ser sometidos a monitoreo regular de los niveles de glucosa al inicio y durante el tratamiento. Se puede presentar hipotensión ortostática, por lo cual se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja. Precaución en adultos mayores de 65 años. Los pacientes con un diagnóstico de diabetes mellitus que inicien terapia con antipsicóticos atípicos deben ser controlados periódicamente por el empeoramiento de control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo para la diabetes mellitus (por ejemplo: obesidad, antecedentes familiares de diabetes) deben tener controles de glucemia en ayunas al inicio del tratamiento y periódicamente. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos deben ser controlados en los síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. En algunos casos, la hiperglucemia no se ha resuelto con la suspensión del antipsicótico atípico. Se recomienda retirar paulatinamente el medicamento para evitar la aparición de posibles reacciones agudas de abstinencia o recurrencias de síntomas psicóticos. No suspender abruptamente. Evitar el consumo simultáneo de alcohol. Hipotiroidismo, se ha encontrado un descenso en la tiroxina libre y total (T4), en general, estos cambios no fueron de importancia clínica y la TSH se mantuvo inalterada en la mayoría de los pacientes y los niveles de TBG no cambiaron. En casi todos los casos, la cesación del tratamiento se asoció con una inversión de los efectos en la tiroxina total y T4 libre, independientemente de la duración del tratamiento. Solo unos pocos pacientes experimentaron aumentos de la TSH, siendo necesario el tratamiento de sustitución tiroidea. Hiperprolactinemia, la importancia clínica de elevación de los niveles séricos de prolactina es desconocida para la mayoría de los pacientes. Las elevaciones de las transaminasas (ALT principalmente) en el suero fueron asintomáticas, transitorias y reversibles. Las elevaciones fueron mayores a 3 veces el límite superior del rango de referencia normal y por lo general se produjeron en las primeras 3 semanas de tratamiento, volviendo rápidamente a los niveles iniciales. Es posible que la quetiapina tenga la capacidad de producir priapismo.

Embarazo y Lactancia: Categoría C: Estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, sin embargo, los beneficios permiten utilizar el fármaco a pesar de sus riesgos potenciales.

Sobredosis: En estudios clínicos, se ha reportado supervivencia con sobredosis agudas de hasta 30 gramos de quetiapina. La mayoría de los pacientes con

sobredosis no presentaron ninguna reacción adversa o se recuperaron completamente de las reacciones reportadas. Se reportó un caso de muerte en un estudio clínico después de una sobredosis de 13,6 g de quetiapina sola. En general, los signos y síntomas reportados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del medicamento, por ejemplo somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión. Los pacientes con enfermedad cardiovascular severa preexistente pueden tener un riesgo más alto por los efectos de la sobredosis. Un caso, que involucró una sobredosis calculada de 9.600 mg, se asoció con hipokalemia y bloqueo cardiaco de primer grado. En la experiencia posterior a la comercialización, se reportaron casos de prolongación del intervalo QT con la sobredosis. También se han presentado reportes muy raros de sobredosis de quetiapina solo que resultaron en muerte o coma. En caso de una sobredosis aguda, establezca y mantenga una vía aérea y asegure la oxigenación y ventilación adecuadas. Se debe considerar la posibilidad de realizar un lavado gástrico (después de la intubación, si el paciente no está consciente) y administrar carbón activado junto con un laxante. La posibilidad de obnubilación, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y el cuello después de una sobredosis pueden generar riesgo de aspiración con la inducción de emesis. Se debe comenzar la monitorización cardiovascular de manera inmediata y debe incluir monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. Si se administra terapia antiarrítmica, la disopiramida, la procainamida y la quinidina conllevan un riesgo teórico de efectos aditivos de prolongación del intervalo QT cuando se administran a pacientes con sobredosis aguda de Seroquel. De la misma manera, es razonable esperar que las propiedades bloqueadoras alfa-adrenérgicas del bretilio puedan ser aditivas a las de la quetiapina, resultando en una hipotensión problemática. No existe ningún antídoto específico para la quetiapina. Por lo tanto, se deben instaurar medidas de soporte apropiadas. La posibilidad de compromiso por múltiples medicamentos debe tenerse en cuenta. La hipotensión y el colapso circulatorio deben ser tratados con medidas apropiadas como líquidos intravenosos y agentes simpaticomiméticos (la epinefrina y la dopamina no deben ser utilizadas, ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el escenario de un bloqueo alfa inducido por quetiapina). En caso de que aparezcan síntomas extrapiramidales severos, se debe administrar mediación anticolinérgica. Se debe continuar con la supervisión y monitorización hasta que el paciente se recupere.

Dosificación y Grupo Etario:
Tratamiento de la esquizofrenia: La Quetiapina debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos. La dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). Del día 4 en adelante, la dosis debe ajustarse hasta alcanzar la dosis eficaz

normal de 300 a 450 mg al día. En función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente, la dosis puede ajustarse entre 150 y 750 mg al día.

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar: La Quetiapina debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos. En monoterapia o en complemento de estabilizadores del ánimo, la dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 100 mg (día 1), 200 mg (día 2), 300 mg (día 3) y 400 mg (día 4). La dosis puede ajustarse hasta un máximo de 800 mg al día para el día 6, mediante incrementos de hasta 200 mg al día. La dosis puede ajustarse entre 200 y 800 mg al día en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente. La dosis eficaz usual se ubica entre 400 y 800 mg al día.

Tratamiento de episodios depresivos asociados con trastorno bipolar: La Quetiapina debe administrarse una vez al día antes de dormir con o sin alimentos.

La dosis debe titularse como sigue: 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). La Quetiapina puede titularse a 400 mg en el día 5 e incrementarse hasta 600 mg en el día 8. Se demostró eficacia antidepresiva con Quetiapina a dosis de 300 y 600 mg. Sin embargo, no se observó beneficio adicional con la dosis de 600 mg durante el tratamiento a corto plazo.

Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I en combinación con un estabilizador del ánimo (litio o valproato): Los pacientes que han respondido a una terapia combinada de quetiapina con un estabilizador del ánimo (litio o valproato) durante el tratamiento agudo del desorden bipolar deben continuar con tratamiento de quetiapina a la misma dosis. La dosis de quetiapina puede ser reajustada dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente. Se demostró eficacia de quetiapina (administrado dos veces al día, a una dosis total diaria de 400 a 800 mg) en terapia combinada con un estabilizador del ánimo (litio o valproato).

Pacientes de edad avanzada: Al igual que otros antipsicóticos, la Quetiapina debe usarse con precaución en personas de edad avanzada, en particular durante el periodo inicial de ajuste de la dosis. Los pacientes de edad avanzada deben empezar el tratamiento con 25 mg al día de Quetiapina. La dosis puede aumentarse diariamente por incrementos de 25 a 50 mg hasta alcanzar la dosis eficaz, la cual será probablemente inferior a la que se requiere en pacientes más jóvenes.

Niños y adolescentes: No se han evaluado la seguridad y la eficacia de quetiapina en niños y adolescentes.

Insuficiencia renal o hepática: La depuración oral de la quetiapina disminuye en aproximadamente un 25% en los pacientes con insuficiencia renal o hepática. La quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, por lo que debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática comprobada. Los pacientes con insuficiencia renal o hepática deben empezar el tratamiento con 25 mg al día de quetiapina. La dosis debe aumentarse diariamente por incrementos de 25 a 50 mg hasta alcanzar la dosis eficaz.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: La administración simultánea de quetiapina con amiodarona puede prolongar del intervalo QT en un efecto relacionado con la dosis. Teóricamente, la administración concomitante con otros fármacos como amitriptilina, astemizol, bepridil, cisaprida, disopiramida, eritromicina, gatifloxacina, haloperidol, imipramina, quinidina, quinolonas, pimozide, procainamida, sotalol, teofilina, tioridazina, risperidona, disopiramida, trazodona, artemeter/lumefantrina, dolasetron, dofetilide, droperidol, dronedarone, iloperidona, mesoridazina, metadona, nilotinib, procainamida, quinidina, saquinavir, tioridazina, vandetanib ziprasidona, los beta bloqueadores y otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, pueden resultar en efectos aditivos y aumento del riesgo de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes y muerte súbita. El alcohol puede presentar efectos aditivos en el sistema nervioso central. El valproato puede incrementar la concentración plasmática máxima de quetiapina sin afectar la absorción o la depuración, a su vez esta disminuye la concentración plasmática máxima de ácido valproico. La quetiapina disminuye la depuración del lorazepan hasta en un 20%. El uso concomitante con fenitoína puede incrementar hasta en cinco veces la depuración de la quetiapina, por tanto puede ser requerido un incremento en la dosis de la fenitoína, se debe tener extrema precaución si la fenitoína es retirada y reemplazada por un fármaco no inductor como el valproato. La tioridazina incrementa la depuración oral de la quetiapina, hasta en un 65%.

Efectos Adversos: La quetiapina ha sido asociada con la inducción de casos de diabetes mellitus que han requerido manejo antidiabético específico aun después de suspender la terapia. Igualmente se ha observado incremento notable en el peso corporal en la fase temprana del tratamiento. El síndrome neuroléptico maligno se puede presentar con quetiapina y puede ser potencialmente fatal, requiere de la suspensión inmediata del producto y tratamiento sintomático intensivo. Se debe tener en cuenta el riesgo de suicido

en los pacientes psicóticos y tener una estrecha supervisión en pacientes de alto riesgo, se sugiere prescribir la menor dosis efectiva para reducir el riesgo de sobredosis. Los efectos adversos más comúnmente observados asociados en los estudios clínicos fueron: somnolencia (18% a 34%), mareos (11%), boca seca (9% a 19%), astenia (10%), estreñimiento (8%), aumento de la SGPT (5%), aumento de peso (5%), dolor abdominal (7%), hipotensión postural (7%), faringitis (6%) y dispepsia (5%). Otros eventos adversos que han sido reportados en los estudios clínicos son: Hipertonía, disartria, convulsiones. La quetiapina no está aprobada para el manejo de demencia relacionada con psicosis. Síntomas de palpitaciones, faringitis, rinitis, tos intensa, disnea, hiperglucemias severas, diaforesis, leucopenia, sueños anormales, disquinesia, pensamiento anormal, discinesias, vértigo, movimientos involuntarios, confusión, amnesia, psicosis, alucinaciones, hipercinesia, aumento de la libido, retención urinaria, incoordinación, reacción paranoide, andar anormal, mioclonía, delirios, reacción maníaca, apatía, ataxia, estupor, despersonalización, bruxismo, reacción catatónica, hemiplejía, síndrome neuroléptico maligno, dolor de cuello, dolor pélvico, intento de suicidio, malestar, reacción de fotosensibilidad, escalofríos, edema, moniliasis, aumento de salivación, aumento del apetito, aumento de la gamma glutamil transpeptidasa, gingivitis, disfagia, flatulencia, gastroenteritis, gastritis, hemorroides, estomatitis, sed, caries dental, incontinencia fecal, reflujo gastroesofágico, hemorragia en las encías, úlceras bucales, estreñimiento, hemorragia rectal, edema de lengua, vasodilatación periférica, intervalo QT prolongado, migraña, bradicardia, isquemia cerebral, pulso irregular, anormalidad de la onda T, bloqueo de rama, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, inversión de la onda T, neumonía, epistaxis, asma, pérdida de peso, aumento de la fosfatasa alcalina, hiperlipidemia, deshidratación, hiperglucemia, aumento de la creatinina, hipoglucemia, prurito, acné, eczema, dermatitis de contacto, exantema maculopapular, seborrea, úlceras en piel, dismenorrea, vaginitis, incontinencia urinaria, metrorragia, impotencia, disuria, moniliasis vaginal, alteración de la eyaculación, cistitis, frecuencia urinaria, amenorrea, leucorrea, hemorragia vaginal, vulvovaginitis, orquitis, priapismo; conjuntivitis, visión anormal, sequedad de ojos, tinnitus, alteración del gusto, blefaritis, dolor ocular. Cambios asintomáticos en el cristalino, fracturas patológicas, miastenia, artralgias, artritis, calambres en las piernas, dolor de huesos, leucocitosis, anemia, equimosis, eosinofilia, anemia hipocrómica, linfadenopatía, cianosis, hipotiroidismo, diabetes mellitus. De manera rara se han reportado afasia, síndrome bucoglosal, coreoacatosis, delirio, labilidad emocional, euforia, neuralgia, “tartamudez”, hematoma subdural, distensión abdominal, glositis, hematemesis, obstrucción intestinal, melena, pancreatitis, angina de pecho, fibrilación auricular, bloqueo atrioventricular de primer grado, insuficiencia cardiaca congestiva, anormalidades y elevación del ST, tromboflebitis, aplanamiento de la onda T,

anormalidad, el aumento de la duración QRS, hipo o hiperventilación. Glucosuria, gota, edema en manos, hipocalemia, intoxicación hídrica, dermatitis exfoliativa, psoriasis, la decoloración de la piel. Dermatitis de contacto, rash maculopapular, fotosensibilidad, anafilaxia y del síndrome de Stevens-Johnson, ginecomastía, nicturia, poliuria, insuficiencia renal aguda, anormalidad de acomodación, sordera, glaucoma, hemólisis, trombocitopenia, leucopenia, neutrofilia y eosinofilia, hipertiroidismo.

Condición de Venta: Venta con fórmula facultativa.

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

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

### 3.2.2. RAPAMUNE GRAGEAS

Expediente : 19914809
Radicado : 12059087
Fecha : 2012/07/19
Interesado : Pfizer S.A.S.
Fabricante : Wyeth Pharmaceuticals Company, con Domicilio en Guayama – Puerto Rico.

Composición: Cada gragea contiene 1 mg de Sirolimus.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben transplantes renales, en un esquema con ciclosporina y corticosteroides. El retiro de ciclosporina puede ser considerado 2 a 4 meses después del transplante en pacientes con riesgo inmunológico leve a moderado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus excipientes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de perfiles de disolución comparativos de lotes de Rapamune® 1 mg Grageas fabricados en Pfizer Ireland Pharmaceuticals - Irlanda (Fabricante adicional solicitado) versus Wyeth Pharmaceuticals Company - Puerto Rico (Fabricante actual aprobado) y aprobación para continuar con la modificación al registro por adición de fabricante.

**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 lotes de Rapamune® 1 mg grageas fabricados en Pfizer Ireland Pharmaceuticals - Irlanda (Fabricante adicional solicitado) versus Wyeth Pharmaceuticals Company - Puerto Rico (Fabricante actual aprobado) y aprobación para continuar con la modificación al registro por adición de fabricante.**

### 3.2.3. LAMEPIL

Expediente : 20050829
Radicado : 2012083825
Fecha : 2012/07/23
Interesado : Ipca Laboratories Limited, Sucursal Colombia.
Fabricante : Ipca Laboratories Limited.

Composición: Cada Tableta contiene 200 mg Lamotrigina.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de epilepsia, en convulsiones parciales y crisis tónico-clónicas primarias generalizadas (PGTC por sus siglas en inglés).

Está indicado en la conversión a monoterapia en pacientes con crisis parciales quienes están recibiendo tratamiento con un solo fármaco antiepiléptico (AED por sus siglas en inglés).

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

Precauciones y Advertencias:

Advertencias: Exantema, riesgo de suicidio, dihidrofolato reductasa, insuficiencia renal, pacientes que toman otras preparaciones que contienen:- lamotrigina – epilepsia. Riesgo de meningitis aséptica en pacientes que usan el medicamento.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis de mantenimiento usual para lograr la respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas. Algunos pacientes han requerido 500 mg/día para lograr la respuesta deseada.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: El valproato, que inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduce el metabolismo de la lamotrigina y aumenta casi al doble la vida media promedio de lamotrigina.

Ciertos agentes antiepilépticos (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona y primidona) que inducen las enzimas hepáticas que metabolizan los fármacos inducen la glucuronidación metabólica de lamotrigina y aumentan el metabolismo de la lamotrigina.

Efectos Adversos: Rash cutáneo, Síndrome de Stevens-johnson, Nerviosismo, Irritabilidad y dolores de cabeza.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

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

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

**3.2.4. JALRA®M 50 mg / 500 mg.**
**JALRA®M 50 mg / 850 mg.**
**JALRA®M 50 mg / 1000 mg.**

Expediente : 20011696 / 20005971 / 20005970
Radicado : 12061227

Fecha : 2012/07/26
Interesado : Merck S.A.

Composición:
- Cada tableta contiene vildagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 500 mg.
- Cada tableta contiene vildagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 850 mg.
- Cada tableta contiene vildagliptina 50 mg; metformian clorhidrato 1000 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Jalra®M está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, cuya diabetes no pueda controlarse suficientemente con una monoterapia de clorhidrato de metformina o de vildagliptina, o en pacientes que ya están recibiendo ambos fármacos a la par, pero en comprimidos separados.

Contraindicaciones:
- Hipersensibilidad conocida a la vildagliptina o el clorhidrato de metformina, o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con nefropatías o insuficiencia renal (indicada, por ejemplo, por concentraciones séricas de creatinina > 1.5 mg/dl en varones y > 1.4 mg/dl en mujeres o por una depuración anormal de la creatinina) que también pueden ser consecuencia de un colapso cardiovascular (choque o shock), un infarto agudo de miocardio o una septicemia
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Cetoacidosis diabética.
- Debe suspenderse temporalmente el tratamiento con Jalra® M en los pacientes que vayan a someterse a exámenes radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados, porque dichos medios pueden causar una alteración aguda de la función renal.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución comparativos para los productos de la referencia con el fin de adicionar un nuevo fabricante.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los perfiles de disolución comparativos para los productos de la referencia con el fin de adicionar un nuevo fabricante.**

### 3.2.5. MICOFENOLATO DE MOFETILO TABLETAS RECUBIERTAS 500 mg

Expediente : 20051161
Radicado : 2012086441
Fecha : 2012/07/26
Interesado : Pfizer S.A.S.
Fabricante : Strides Arcolab Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de micofenolato de mofetilo.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Profilaxis de rechazo de órgano, en pacientes que reciben alotrasplantes renales, hepáticos o cardiacos. El micofenolato de mofetilo debe utilizarse concomitantemente con ciclosporina y corticoesteroides. Para profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos al trasplante renal, durante la fase aguda debe utilizarse concomitantemente con ciclosporinas y corticoides. Profilaxis del rechazo agudo en pacientes sometidos al trasplante cardiaco y aumento de la supervivencia del injerto y del paciente. Prevención del rechazo agudo del injerto en pacientes sometidos a alotrasplante hepático.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad al medicamento o al ácido micofenólico, Niños, embarazo y lactancia. Realizar controles periódicos, con el objeto de detectar una posible neuropatía. Adminístrese con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo o con insuficiencia renal crónica grave. No administrarse concomitantemente con azatioprina, ya que no se ha estudiado esta asociación.

La inmunosupresión puede conducir a una mayor susceptibilidad a infecciones y posible desarrollo de linfoma. Sólo los médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y el manejo de pacientes con trasplante renal, cardíaco o hepático deberían utilizar micofenolato de mofetilo. Pacientes que reciben el medicamento deberían ser manejados en centros especializados y equipados con laboratorios adecuados y recursos médicos de apoyo. El médico responsable de la terapia de mantenimiento debe tener la información necesaria para el seguimiento del paciente. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos. El uso de micofenolato de mofetilo durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de pérdida del embarazo y malformaciones congénitas.

Dosificación y Grupo Etario: Posología para profilaxis del rechazo renal:

Adultos: La dosis inicial de micofenolato mofetilo debe administrarse oralmente, dentro de las 72 horas después del trasplante. La dosis recomendada es 1,0 g administrada dos veces al día. Aunque una dosis de 1,5 g, administrada dos veces al día (dosis diarias de 3 g), se utilizó en ensayos clínicos y demostró que era segura y eficaz, ninguna ventaja de eficacia pudo establecerse. Los pacientes que estaban recibiendo 2 g por día de micofenolato mofetilo, demostraron un perfil de seguridad general mejor que los pacientes que estaban recibiendo 3 g por día de micofenolato mofetilo.

Niños (de 3 meses a 18 años): A los pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 $m^2$ se les puede prescribir micofenolato mofetilo cápsulas a una dosis de 750 mg dos veces al día (dosis diaria de 1,5 mg).

Posología estándar para profilaxis de rechazo cardiaco
Adultos: Se recomienda una dosis de 1,5 g administrada vía oral dos veces al día (dosis diaria de 3 g), en pacientes con trasplante cardiaco. La dosis inicial debe administrarse dentro de los 5 días después del trasplante.

Niños: No se encuentra disponible ningún dato para pacientes pediátricos con trasplante hepático.

Posología estándar para profilaxis de rechazo hepático
Adultos: La administración se debe iniciar tan pronto como sea posible después del trasplante. Se recomienda una dosis de 1,5 g administrada oralmente dos veces al día (dosis diaria de 3 g), para utilización en pacientes con trasplante hepático.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Puede presentar interacción medicamentosa con aciclovir, antiácidos, colestiramina, ciclosporina, ganciclovir y tacrolimus, El micofenolato de mofetilo no debe administrarse concomitantemente con azatioprina.

Efectos Adversos: El micofenolato mofetilo está asociado con alteraciones gastrointestinales, particularmente diarrea y vómito. Se ha presentado hemorragia y perforación gastrointestinal. Puede desarrollarse leucopenia. Como ocurre con otros inmunosupresores existe mayor riesgo de infección y de algunos cánceres en pacientes que están recibiendo micofenolato mofetilo. Se han presentado reacciones de hipersensibilidad. Se ha reportado raramente pancreatitis.

Condición de venta: Venta con fórmula facultativa.

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

- Estudios Farmacocinéticos.
- Indicaciones, Contraindicaciones y advertencias posología y Condición de venta.
- Inserto versión 1.0 Julio 2012
- Información para prescribir versión 1.0 Julio 2012.

Aprobación de estudio de biodisponibilidad "An open label, single dose, randomized, two-treatment, two period, two-sequence, comparative oral bioavailabilities of Mycophenolate mofetil 500 mg tablet of Strides Arcolab Ltd, Bangalore, India with that of Cellcept tablets of Roche Labs, USA, containing Mycophenolate mofetil 500 mg in healthy, adult, human, subjects under fasting conditions".

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar la incongruencia que se presenta entre la contraindicación en niños y el uso en niños en el esquema posológico**

**El interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir de acuerdo con la aclaración solicitada y reenviar la documentación para su evaluación.**

### 3.2.6. MICOFENOLATO DE MOFETILO CÁPSULAS 250 mg

Expediente : 20051160
Radicado : 2012086439
Fecha : 2012/07/26
Interesado : Pfizer S.A.S.
Fabricante : Strides Arcolab Ltd.

Composición: Cada cápsula contiene 250 mg de micofenolato de mofetilo.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Profilaxis de rechazo de órgano, en pacientes que reciben alotrasplantes renales, hepáticos o cardiacos. El micofenolato mofetilo debe

utilizarse concomitantemente con ciclosporina y corticoesteroides. Para profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos al trasplante renal, durante la fase aguda debe utilizarse concomitantemente con ciclosporinas y corticoides. Profilaxis del rechazo agudo en pacientes sometidos al trasplante cardiaco y aumento de la supervivencia del injerto y del paciente. Prevención del rechazo agudo del injerto en pacientes sometidos a alotrasplante hepático.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad al medicamento o al ácido micofenólico, Niños, embarazo y lactancia. Realizar controles periódicos, con el objeto de detectar una posible neuropatía. Adminístrese con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo o con insuficiencia renal crónica grave. No administrarse concomitantemente con azatioprina, ya que no se ha estudiado esta asociación.

La inmunosupresión puede conducir a una mayor susceptibilidad a infecciones y posible desarrollo de linfoma. Sólo los médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y el manejo de pacientes con trasplante renal, cardíaco o hepático deberían utilizar micofenolato de mofetilo. Pacientes que reciben el medicamento deberían ser manejados en centros especializados y equipados con laboratorios adecuados y recursos médicos de apoyo. El médico responsable de la terapia de mantenimiento debe tener la información necesaria para el seguimiento del paciente. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos. El uso de micofenolato de mofetilo durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de pérdida del embarazo y malformaciones congénitas.

Dosificación y Grupo Etario: Posología para profilaxis del rechazo renal:

Adultos: La dosis inicial de micofenolato mofetilo debe administrarse oralmente, dentro de las 72 horas después del trasplante. La dosis recomendada es 1,0 g administrada dos veces al día. Aunque una dosis de 1,5 g, administrada dos veces al día (dosis diarias de 3 g), se utilizó en ensayos clínicos y demostró que era segura y eficaz, ninguna ventaja de eficacia pudo establecerse. Los pacientes que estaban recibiendo 2 g por día de micofenolato mofetilo, demostraron un perfil de seguridad general mejor que los pacientes que estaban recibiendo 3 g por día de micofenolato mofetilo.

Niños (de 3 meses a 18 años): A los pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 $m^2$ se les puede prescribir micofenolato mofetilo cápsulas a una dosis de 750 mg dos veces al día (dosis diaria de 1,5 mg).

Posología estándar para profilaxis de rechazo cardiaco

Adultos: Se recomienda una dosis de 1,5 g administrada vía oral dos veces al día (dosis diaria de 3 g), en pacientes con trasplante cardiaco. La dosis inicial debe administrarse dentro de los 5 días después del trasplante.

Niños: No se encuentra disponible ningún dato para pacientes pediátricos con trasplante hepático.

Posología estándar para profilaxis de rechazo hepático
Adultos: La administración se debe iniciar tan pronto como sea posible después del trasplante. Se recomienda una dosis de 1,5 g administrada oralmente dos veces al día (dosis diaria de 3 g), para utilización en pacientes con trasplante hepático.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Puede presentar interacción medicamentosa con aciclovir, antiácidos, colestiramina, ciclosporina, ganciclovir y tacrolimus, El micofenolato de mofetilo no debe administrarse concomitantemente con azatioprina.

Efectos Adversos: El micofenolato mofetilo está asociado con alteraciones gastrointestinales, particularmente diarrea y vómito. Se ha presentado hemorragia y perforación gastrointestinal. Puede desarrollarse leucopenia. Como ocurre con otros inmunosupresores existe mayor riesgo de infección y de algunos cánceres en pacientes que están recibiendo micofenolato mofetilo. Se han presentado reacciones de hipersensibilidad. Se ha reportado raramente pancreatitis.

Condición de venta: Venta con fórmula facultativa.

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

- Estudios Farmacocinéticos.
- Indicaciones, Contraindicaciones y Advertencias, Posología y Condición de Venta.
- Inserto versión 1.0 Julio 2012
- Información para prescribir versión 1.0 Julio 2012.

Aprobación de estudio de Biodisponibilidad “an open label, single dose, randomized, two-treatment, two period, two-sequence, two way crossover comparative oral bioavailability study of Mycophenolate mofetil 250 mg capsules of Strides Arcolab ltd, Bangalore, India with that of Cellcept® capsules

of Roche Labs, USA, containing Mycophenolate mofetil 250 mg in healthy, adult, human subjects under fasting conditions"

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:**

- **Aclarar, en el ítem de contraindicaciones y advertencias y en el ítem de posología, la incongruencia entre la contraindicación y el uso en niños en el esquema posológico**
- **Ajustar, de acuerdo a la aclaración solicitada, el Inserto y la Información para prescribir y reenviarlos para su evaluación**

### 3.2.7. PRISTIQ® 50 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA. PRISTIQ® 100 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Expediente : 20001974 / 20001976
Radicado : 12061492
Fecha : 2012/07/26
Interesado : Pfizer S.A.S.
Fabricante : Wyeth Pharmaceuticals Company, con Domicilio en Guayama Puerto Rico.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene succinato de desvenlafaxina equivalente a 50 mg.
Cada tableta de liberación prolongada contiene succinato de desvenlafaxina equivalente a 100 mg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, el clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes de la formulación del producto.el succinato de desvenlafaxina no se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO), o dentro de los 14 días luego de la suspensión del tratamiento con IMAO. Antes de comenzar con un IMAO se debe esperar al menos 7 días después de la suspensión del succinato de desvenlafaxina. Embarazo, lactancia, niños menores de 18 años. Hipertensión

resistente o no controlada, debe administrarse con precaución en ancianos, en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de perfiles de disolución comparativos de lotes de Pristiq® 50 y 100 mg Tabletas de liberación prolongada fabricados en Pfizer Ireland Pharmaceuticals - Irlanda (Fabricante adicional solicitado) versus Wyeth Pharmaceuticals Company - Puerto Rico (Fabricante actual aprobado) y aprobación para continuar con la modificación al registro por adición de fabricante.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los perfiles de disolución comparativos y continuar con la modificación al registro por adición de fabricante.**

### 3.2.8. EPOSAL®

Expediente : 20051147
Radicado : 2012086386
Fecha : 2012/07/26
Interesado : Novamed S.A.
Fabricante : C.I. Farmacápsulas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200 mg carbamazepina.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones:
Anticonvulsionante, enfermedad maníaco-depresiva, neuralgia de trigémino.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal o hepática, embarazo a menos que sea absolutamente necesario, lactancia. No administrar concomitantemente con inhibidores de la MAO ni con alcohol. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma, enfermedad cardiovascular y en pacientes con trastornos sanguíneos.

Precauciones y Advertencias: Carbamazepina deberá ser prescrita solamente después de una evaluación crítica riesgo-beneficio para el paciente y bajo monitoreo cuidadoso en pacientes con antecedentes cardiacos, hepáticos o renales, reacciones hematológicas adversas a otros fármacos o a cursos interrumpidos de terapia con carbamazepina.

Dosificación y Grupo Etario:

- Anticonvulsionante: Adultos y niños mayores de 15 años: comenzar con 100 o 200 mg, una a tres veces por día. Luego, aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la óptima para el paciente (en general 800 a 1.200 mg de carbamazepina/día en 2 a 3 tomas). No se recomienda superar los 1.600 mg/día.
- Enfermedad maníaco-depresiva: Profilaxis del trastorno bipolar: La dosis habitual es de 400 a 1.200 mg diarios repartidos en 2 -3 tomas, con concentraciones séricas entre 8 ug y 12 ug. Se ha descrito la utilización de hasta 1.600 mg/día repartidos en 2-3 tomas. En las crisis maníacas agudas debe aumentarse la dosis en forma rápida. Para la profilaxis de los trastornos bipolares, debe aumentarse la dosis gradualmente para garantizar una buena tolerancia.
- Neuralgia de trigémino: Comenzar con 100 a 200 mg, una o dos veces por día. Aumentar gradualmente la dosis hasta obtener la analgesia adecuada. Una vez lograda ésta, disminuir paulatinamente la dosis hasta llegar a la mínima útil (en general 600-800 mg/día en varias tomas). No se recomienda superar los 1.600 mg diarios.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: El paracetamol puede incrementar el riesgo de hepatoxicidad y disminuir los efectos terapéuticos de esta droga. Puede disminuir el efecto de los corticosteroides debido al aumento del metabolismo de éstos. Se estimula el metabolismo hepático de las xantinas (teofilina, aminofilina), pueden disminuir los efectos de los anticoagulantes derivados de la cumarina por inducción de la actividad enzimática microsómica hepática. Disminución de las concentraciones séricas y reducción de las vidas medias de eliminación de primidona, ácido valproico, barbitúricos, benzodiazepinas o anticonvulsivos del grupo succinimida o hidantoína. Se potencian los efectos depresores sobre el SNC con el uso simultáneo de antidepresivos tricíclicos, haloperidol, loxapina, fenotiazinas o tioxantenos. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden hacer que aumente el riesgo de osteopenia. La cimetidina puede aumentar la concentración plasmática de carbamazepina. Aumenta el metabolismo y por lo tanto disminuyen los efectos terapéuticos de ciclosporina, anticonceptivos orales que contengan estrógenos, levotiroxina, mexiletina y quinidina. Pueden inhibir el metabolismo de la carbamazepina el danazol, diltiazem, eritromicina, dextropropoxifeno o verapamilo. En pacientes tratados con dosis elevadas de mebendazol se ha demostrado que disminuyen las concentraciones plasmáticas de carbamazepina. El uso de IMAO ha dado lugar a crisis hiperpiréticas, crisis hipertensivas y convulsiones severas.

Efectos Adversos: Efectos hematológicos: Con el uso de carbamazepina ha sido informada la aparición de anemia aplásica y agranulocitosis. Los datos de un estudio de control en la población que recibía el medicamento demuestran que el riesgo de desarrollar agranulocitosis es aproximadamente 11 veces mayor que en la población general.
Debido a la dispersión de los datos de este estudio, el riesgo estimado para anemia aplásica es desconocido. Sin embargo, el riesgo global de estas reacciones en la población general no tratada es bajo, aproximadamente 4,7 pacientes para una población de 1 millón por año para la agranulocitosis y 2 pacientes para una población de 1 millón por año para la anemia aplásica. Aunque la mayoría de los casos de agranulocitosis (81%) ocurrieron dentro de los 3 meses de tratamiento, se han informado unos pocos casos tardíos como por ejemplo después de 5 años de tratamiento.

Aunque los informes de recuentos plaquetarios y leucocitarios disminuidos transitoria o persistentemente no son comunes en asociación con el uso de carbamazepina, no hay datos disponibles para estimar con seguridad su incidencia o resultado. Sin embargo, la vasta mayoría de los casos de leucopenia no progresaron a las condiciones más serias de anemia aplásica o agranulocitosis.

Debido a la muy baja incidencia de agranulocitosis y anemia aplásica, la vasta mayoría de los cambios hematológicos menores observados en el control de pacientes bajo carbamazepina es improbable que señalen la presencia de una u otra anormalidad. Sin embargo, como valor basal, debe obtenerse un estudio hematológico pre-tratamiento completo.

Si en el curso del tratamiento un paciente exhibe recuentos leucocitarios o plaquetarios bajos o disminuidos, el paciente debe ser estrechamente controlado. La discontinuación de la droga debe ser considerada si se desarrolla cualquier evidencia de depresión significativa de la médula ósea.

Efectos dermatológicos: Si aparecen signos y síntomas sugestivos de reacciones severas dermatológicas (por ejemplo, síndrome Stevens-Johnson, síndrome Lyell), carbamazepina deberá ser suspendido inmediatamente.

Las reacciones dermatológicas leves que se presentan (por ejemplo, exantema macular aislado o maculopapular) son transitorias y no peligrosas, estas generalmente desaparecen en pocos días o semanas, ya sea durante el curso continuo de tratamiento o posterior a una disminución de dosis. Sin embargo, el paciente debe mantenerse bajo supervisión estrecha.

Hipersensibilidad: Carbamazepina puede suscitar reacciones de hipersensibilidad, como pueden ser las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, que pueden afectar a la piel, el hígado, los órganos hematopoyéticos y el sistema linfático u otros órganos, ya sea de forma individual o en conjunto en el contexo de una reacción sistémica.

Se deberá informar a los pacientes que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que 25 ó 30 % de ellos puede experimentar reacciones de hipersensibilidad con la oxcarbazepina.

Puede darse el caso de hipersensibilidad cruzada entre la carbamazepina y la fenitoína. En general, ante cualquier signo o síntoma indicativo de una reacción de hipersensibilidad, la administración de carbamazepina se debe suspender de inmediato.

Convulsiones: Carbamazepina debe utilizarse con precaución en pacientes con crisis convulsivas mixtas que incluyen ausencias, típicas o atípicas. En todos estos padecimientos, carbamazepina puede exacerbar las convulsiones. En aquellos casos de exacerbación de convulsiones, deberá suspenderse carbamazepina.

Función hepática: Las evaluaciones basales y evaluaciones periódicas de la función hepática, particularmente en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en pacientes ancianos, deberá realizarse durante el tratamiento con carbamazepina. El fármaco debe suspenderse de inmediato en casos de disfunción hepática agravada o enfermedad hepática activa.

Función renal: Se recomienda realizar exámenes generales de orina y determinaciones de BUN al inicio del tratamiento y periódicamente.

Efectos anticolinérgicos: Carbamazepina ha mostrado ligera actividad anticolinérgica. Aquellos pacientes con presión intraocular aumentada deberán ser supervisados de cerca durante el tratamiento.

Efectos psiquiátricos: Deberá considerarse la posibilidad de activación de psicosis latente y, en pacientes de edad avanzada, de confusión o agitación.

Efectos endocrinológicos: Se ha reportado sangrado en mujeres que toman carbamazepina al mismo tiempo que utilizan anticonceptivos hormonales. La confiabilidad de los anticonceptivos hormonales puede encontrarse adversamente afectada por carbamazepina y las mujeres en edad reproductiva deberán ser aconsejadas de utilizar métodos alternos de anticoncepción durante la administración de carbamazepina. Por inducción enzimática

carbamazepina puede causar fallas en la eficacia terapéutica de los medicamentos que contengan estrógeno y/o progesterona (por ejemplo, fallas en la anticoncepción).

Monitoreo en niveles plasmáticos: Aunque las correlaciones entre las dosis y los niveles plasmáticos de carbamazepina y entre niveles plasmáticos y la eficacia clínica o su tolerabilidad son poco claras, el monitoreo de los niveles plasmáticos puede ser de utilidad en situaciones como: aumento dramático en la frecuencia de convulsiones/verificación del apego del paciente; durante el embarazo; cuando se están tratando niños o adolescentes; en la sospecha de padecimientos de absorción deficiente; en casos de sospecha de toxicidad cuando se utiliza más de un fármaco.

Disminución de dosis o suspensión del tratamiento: La interrupción brusca de carbamazepina puede precipitar convulsiones. Si el tratamiento con carbamazepina tiene que ser suspendido abruptamente en un paciente con epilepsia, el cambio a un medicamento antiepiléptico nuevo deberá hacerse cubriendo al paciente con un fármaco adecuado (por ejemplo, diazepam I.V.O rectal o fenitoína I.V.).

Otros: La suspensión de carbamazepina contiene parahidroxibenzoatos que pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente con retraso). También contiene sorbitol, por lo que no debe administrarse a pacientes con trastornos genéticos raros de intolerancia a la fructosa.

Efectos en la habilidad para manejar y utilizar maquinaria: La habilidad de los pacientes a reaccionar ante estímulos puede encontrarse deteriorada debido al mareo y somnolencia causadas por la carbamazepina, en especial al inicio del tratamiento o en relación con ajustes de dosis. Los pacientes deben tener especial cuidado cuando manejan un vehículo u operan maquinaria.

Embarazo: No hay estudios adecuados bien controlados en la mujer embarazada. Los datos epidemiológicos sugieren que puede haber una asociación entre el uso de la carbamazepina durante el embarazo y malformaciones congénitas, incluyendo la espina bífida. La carbamazepina debe ser usada durante el embarazo sólo si el beneficio terapéutico justifica el riesgo potencial para el feto.

Es importante señalar que los anticonvulsivantes no deben ser discontinuados en pacientes en los cuales la droga es administrada para prevenir crisis mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado epiléptico, con hipoxia acompañante y amenaza para la vida.

Lactancia: Durante la lactancia, la concentración de carbamazepina en la leche es de aproximadamente el 60% de la concentración plasmática materna.

Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias en los lactantes, debe decidirse si se interrumpe la lactancia o la administración de la droga, valorando la importancia de la terapia para la madre.

Alteraciones de las pruebas de laboratorio: Hiponatremia, posible acidosis metabólica, posible hiperglucemia, incremento de CPK muscular.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los 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 aclara con respecto al Acta No. 62 de 2011 que en el numeral 3.2.5 se aprobaron los estudios farmacocinéticos in vivo del producto carbamazepina 400 mg retard y en el numeral 3.2.6. se aprobaron los perfiles de disolución de carbamazepina cápsulas de 200 mg versus la de 400 mg aprobada previamente (numeral 3.2.5.). Por lo tanto, el interesado debe presentar estudios farmacocinéticos in vivo que evidencien lo adecuado del proceso de absorción para el producto**

**3.2.9. PREJOTAC 1 mg.**
**PREJOTAC 5 mg.**

Expediente : 20051082
Radicado : 2012085862
Fecha : 2012/07/26
Interesado : Aspigen S.A.S.
Fabricante : Alkem Laboratories Limited, India

Composición:
Cada cápsula dura contiene 1 mg de tacrolimus monohidrato.
Cada cápsula dura contiene 5 mg de tacrolimus monohidrato.

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Indicaciones: Indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico del riñón o hígado. Se recomienda que el producto sea usado concomitante con corticoesteroides, debido al riesgo de anafilaxis. La solución inyectable debe usarse solo en pacientes que no pueden ingerir cápsulas, trasplante cardíaco.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Tacrolimus, a otros macrólidos o alguno de los componentes. Embarazo y Lactancia. Hipocalcemia.

Precauciones y Advertencias: En el tratamiento con Prejotac es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes. Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D antes de iniciar la terapia. Requiere un cuidadoso control mediante el empleo de unidades equipadas y provistas de recursos médicos y de laboratorio entre otros. La prescripción del medicamento y las modificaciones en la terapia inmunosupresora deberán ser realizadas exclusivamente por médicos con experiencia en este tipo de terapias. No debe realizarse actividades de alta concentración. No se debe ingerir alcohol durante el tratamiento con Prejotac.

Dosificación y Grupo Etario: Según prescripción médica, de acuerdo con la evaluación clínica del rechazo y la tolerancia de cada paciente individual.

1) Trasplante hepático:
Profilaxis del rechazo. Ads., oral: 0,10-0,20 mg/kg/día en 2 tomas, iniciar a las 12-18 h después de cirugía; infus. IV: 0,01-0,05 mg/kg/día durante 24 h.
Niños, oral: 0,15 mg/kg/12 h; infus. IV: 0,05 mg/kg/día durante 24 h.
Ajuste de dosis durante el periodo postrasplante, ads. y niños: reducir dosis, según respuesta.

Tratamiento del rechazo, adultos y niños: Dosis altas de tacrolimus, concomitante con corticosteroides e introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/polinucleares (reducir dosis si toxicidad). Para la conversión a tacrolimús iniciar con la dosis oral recomendada en inmunosupresión 1ª.

2) Trasplante renal:

- Profilaxis del rechazo. Adultos., oral: 0,20 -0,30 mg/kg/día en 2 tomas, iniciar a las 24 h después de cirugía; infus. IV: 0,05-0,10 mg/kg/día durante 24 h. Niños, oral: 0,15 mg/kg/12 h; infus. IV: 0,075-0,100 mg/kg/día durante 24 h.
- Ajuste de dosis y tratamiento del rechazo: igual a trasplante hepático.

3) Trasplante cardiaco:

- Profilaxis del rechazo. Ads., oral: tras inducción con anticuerpos: 0,0375 mg/kg/12 h, iniciar a los 5 días después de cirugía; infus. IV: 0,01-0,02 mg/kg/día durante 24 h; sin inducción con anticuerpos en pacientes estables, oral: 2-4 mg/día en las 12 h posteriores al trasplante en combinación con micofenolato mofetilo o sirolimús y corticosteroides. Niños: sin inducción con anticuerpos, infus. IV: 0,03-0,05 mg/kg/día durante 24 h, pasar a vía oral tan pronto sea posible a dosis de 0,30 mg/kg/día, comenzando de 8-12 h tras suspender IV; tras inducción con anticuerpos, oral: 0,05-0,15 mg/kg/12 h. Ajuste de dosis durante el periodo pos trasplante, adultos y niños: reducir dosis, según respuesta.
- Tratamiento del rechazo, oral, adultos.: 0,15 mg/kg/día en 2 tomas; niños: 0,10-0,15 mg/kg/12 h.

4) Otros aloinjertos, tratamiento del rechazo: oral, pulmón: 0,10-0,15 mg/kg/día; páncreas: 0,2 mg/kg/día; intestinal: 0,3 mg/kg/día.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Ciclosporina, fluconazol, ketoconazol, rifampicina, diuréticos ahorradores de potasio.

Efectos Adversos: Pueden desarrollarse infecciones cutáneas, osteonecrosis mandibular

Condición de venta: Bajo prescripción médica.

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

- Estudios Farmacocinéticos.
- Inserto versión 01.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar 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.**

**Así mismo la Sala informa que el interesado no allegó el inserto para su evaluación**

### 3.2.10. ALIDONA®

Expediente : 20051135
Radicado : 2012086297
Fecha : 2012/07/26
Interesado : Novamed S.A.
Fabricante : C.I. Farmacápsulas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg fenitoína sódica.

Forma farmacéutica: Cápsulas.

Indicaciones:
- Epilepsia: crisis del gran mal. Epilepsia del lóbulo temporal.
- Otros estados que cursen con convulsiones.

Contraindicaciones:
- Alergia a fenitoína o alergia a hidantoínas.
- Porfiria: su metabolización hepática puede potenciar la síntesis de determinadas enzimas como la ALA sintetasa, que puede dar lugar a un aumento de porfirinas, lo que provoca la exacerbación de la enfermedad.
- Bloqueo cardiaco de segundo grado y bloqueo cardiaco de tercer grado, bradicardia sinusal.
- Embarazo.
- Lactancia.

Precauciones y Advertencias:
- Alteraciones cardiacas (insuficiencia cardiaca y/o insuficiencia coronaria).
- Diabetes.
- Insuficiencia hepática, insuficiencia renal.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Reacciones de fotosensibilidad.

Dosificación y Grupo Etario:
- Adultos y niños mayores: 100 a 300 mg / día en 2 ó 3 tomas, hasta 300 a 600 mg / día en 2 a 3 tomas.
- Niños: 6 a 10 mg / kg / día en 2 a 3 tomas, esta posología se puede modificar según criterio del médico.

Vía de administración: Oral.

Interacciones:

- Medicamentos que pueden aumentar potencialmente los niveles séricos de fenitoína: Ingestión aguda de alcohol, amiodarona, cloranfenicol, clordiazepóxido, diazepam, dicumarol, disulfiram, estrógenos, antagonistas $H_2$, halotano, isoniazida, metilfenildato, fenotiazidas, fenilbutazona, salicilatos, succinimidas, sulfonamidas, tolbutamida, trazodona. Varios medicamentos pueden aumentar los niveles séricos de fenitoína, ya sea por la disminución de su índice de metabolismo por los sistemas enzimáticos hepáticos CYP450 y 2C19 (p.ej. dicumarol, disulfiram, omeprazol, ticlopidina), o por competir por los sitios de unión a las proteínas (p.ej. salicilatos, sulfisoxazol, tolbutamida), o por una combinación de ambos procesos (p.ej. fenilbutazona, valproato sódico).
- Medicamentos que pueden disminuír potencialmente los niveles séricos de fenitoína: carbamazepina, uso crónico de alcohol, reserpina y sulfacrato. También, las formulaciones farmacéuticas que contienen iones calcio como molindona y algunos antiácidos pueden interferir con la absorción de fenitoína. Por esta razón los momentos de ingestión de la fenitoína y de las formulaciones con calcio deben alternarse para evitar problemas de absorción.
- Medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína: carbamazepina, fenobarbital, valproato sódico, ácido valproico. De modo similar, el efecto de la fenitoína sobre los niveles séricos de carbamazepina, fenobarbital, ácido valproico, y valproato sódico es impredecible.
- A pesar de que no constituye una verdadera interacción, los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar las convulsiones en pacientes susceptibles, por lo tanto la dosificación de fenitoína puede necesitar un ajuste.
- Medicamentos que ven alterada su eficacia por la fenitoína: Corticoides, anticoagulantes cumarínicos, digitoxina, doxyciclina, estrógenos, furosemida, anticonceptivos orales, quinidina, rifampicina, teofilina y vitamina D. interacciones de la medicación con alimentación enteral / preparados nutricionales: Los informes de la literatura sugieren que los pacientes que han recibido preparaciones de alimentación enteral y/o suplementos nutricionales tienen niveles plasmáticos de fenitoína menores a los esperados. Por lo tanto, se sugiere no administrar fenitoína en forma concomitante con las preparaciones de alimentación enteral. En estos pacientes podría resultar necesario un control más frecuente de los niveles séricos de fenitoína. Interacciones entre fenitoína y los análisis de laboratorio: Puede producir disminución en los niveles séricos de iodo unido a proteínas. También, puede producir una disminución de los valores normales en las pruebas de la dexametasona o metirapona. La fenitoína puede incrementar los niveles séricos de

glucosa, de fosfatasa alcalina, y de gama glutamil transpeptidasa (GGT). La fenitoína también puede afectar las determinaciones del metabolismo del calcio sanguíneo y del azúcar en sangre.

Efectos Adversos:
Organismo en general: Reacción anafiláctica y anafilaxis.
Sistema nervioso central: Las manifestaciones más comunes informadas con el tratamiento con fenitoína se refieren a este sistema y por lo general, están relacionadas con la dosis. Éstas incluyen nistagmo, ataxia, dicción arrastrada, disminución de la coordinación y confusión mental. También se han observado mareos, insomnio, nerviosismo transitorio, contracciones motoras, cefaleas, parestesia y somnolencia. También se han informado casos aislados de disquinesias inducidas por la fenitoína, que incluyen corea, distonía, temblor y asterixis, similar a las inducidas por la fenotiazina y otras drogas neurolépticas. Se ha observado polineuropatía periférica predominantemente sensorial en pacientes que recibían tratamiento prolongado con fenitoína.

Sistema del tejido conectivo: Aspereza de los rasgos faciales, dilatación de los labios, hiperplasia gingival y enfermedad de Peyronie.

Sistema hematopoyético: Se han informado complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, asociadas con la administración de fenitoína, que incluyeron trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, y pancitopenia, con o sin supresión de la médula ósea. También se informó de macrocitosis y anemia megaloblástica que responden a la terapia con ácido fólico. Se ha informado también linfadenopatía, incluyendo hiperplasia benigna de nódulos linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de hodgkin. Inmunología/hepatología: Síndrome de hipersensibilidad (que puede incluír síntomas como artralgia, eosinofilia, fiebre, disfunción hepática, linfoadenopatías o rash), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías de la inmunoglobulina. Se han informado casos de hepatotoxicidad aguda con fenitoína, que incluyen casos poco frecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos incidentes se han asociado con un síndrome de hipersensibilidad que presenta fiebre, erupciones cutáneas y linfadenopatía, y se producen, por lo general, dentro de los primeros dos meses de tratamiento. Otras manifestaciones comunes incluyen artralgias, exantema, ictericia, hepatomegalia, niveles elevados de transaminasas séricas, leucocitosis y eosinofilia. El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda causada por la fenitoína varía desde una pronta recuperación a desenlaces fatales. En estos pacientes que presentan hepatotoxicidad aguda, la fenitoína debe interrumpirse inmediatamente y no volver a administrarse. Varios informes sobre distintos casos han sugerido un aumento en la incidencia de reacciones de hipersensibilidad en pacientes negros, que incluyen exantema y

hepatotoxicidad. Aparato gastrointestinal: Náuseas, vómitos, constipación, hepatitis tóxica y lesión hepática. Sistema tegumentario: manifestaciones dermatológicas, a veces acompañadas por fiebre, que incluyeron exantemas escarlatiniformes o morbiliformes. El exantema morbiliforme es el más común; es más raro ver otros tipos de dermatitis. Otras formas más graves que hasta pueden ser fatales incluyeron dermatitis ampollosa, exfoliativa, o purpúrica, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Sentido especiales: disgeusia. Sistema cardiovascular: periarteritis nodosa.

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 Perfiles de Disolución para los productos de la referencia.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios farmacocinéticos in vivo que evidencien la eficacia en el proceso de absorción**

**3.2.11. VENIZ 37.5 mg**
**VENIZ 75 mg**
**VENIZ 150 mg**

Expediente : 20051444
Radicado : 2012089135
Fecha : 2012/08/01
Interesado : Química Fina S.A.
Fabricante : Sun Pharmaceutical Ind. Ltd (India)

Composición:
Cada tableta contiene 37.5 mg de venlafaxina.
Cada tableta contiene 75 mg de venlafaxina.
Cada tableta contiene 150 mg de venlafaxina.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de depresión, incluyendo depresión asociada con ansiedad. Para la prevención de la recaída y de la recurrencia de la depresión. Tratamiento de la ansiedad y del trastorno de ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de ansiedad

social, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores MAO. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores de la MAO antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:
Posible interacción con inhibidores de la monoamino oxidasa:
Se han reportado reacciones adversas algunas de las cuales fueron serias en pacientes que habían interrumpido recientemente un inhibidor de monoamino oxidasa (IMAO) y estaban estables bajo HCl de venlafaxina o habían interrumpido recientemente el tratamiento con HCl de venlafaxina antes de iniciar el IMAO. Estas reacciones incluyen temblor, mioclono, diaforesis, náuseas, vómito, rubefacción, mareo, hipertermia, con características similares al síndrome neuroléptico maligno, crisis epilépticas y muerte. En pacientes que estaban recibiendo antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a la venlafaxina combinados con un inhibidor de monoamino oxidasa, también se presentaron informes de reacciones serias, algunas veces mortales. Para un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, estas reacciones incluyeron hipertermia, rigidez, mioclono, inestabilidad autonómica, con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios en el estado mental que incluyeron agitación extrema que evolucionó a delirio y coma. Algunos casos se presentaron con características similares al síndrome neuroléptico maligno. Se ha reportado hipertermia grave y crisis epilépticas, algunas veces mortales, asociadas con la utilización combinada de antidepresivos tricíclicos e IMAO. Estas reacciones también se han reportado en pacientes que han interrumpido recientemente estos medicamentos y han iniciado un IMAO. Por tanto, se recomienda que HCl de venlafaxina no se utilice con un IMAO o dentro de al menos 14 días de interrumpido el tratamiento con el IMAO. Teniendo en cuenta la semivida del HCl de venlafaxina, antes de iniciar un IMAO deberá dejarse un tiempo de reposo terapéutico de al menos 7 días.

Hipertensión Sostenida: El tratamiento de venlafaxina está asociado con aumentos sostenidos de la presión sanguínea. Por lo tanto, se recomienda que

los pacientes que están recibiendo venlafaxina se sometan a controles regulares de la presión sanguínea. Para los pacientes que experimentan aumento sostenido de la presión sanguínea mientras están recibiendo venlafaxina, deberá considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del medicamento.

Precauciones
Suicidio: La posibilidad de intento de suicidio en pacientes seriamente deprimidos es inherente a la enfermedad y puede persistir hasta que ocurra la remisión significativa. En los pacientes en alto riesgo, el inicio del tratamiento con el medicamento deberá estar acompañado de supervisión estricta y deberá considerarse la necesidad de hospitalización. Para reducir el riesgo de sobredosis, se recomienda que las prescripciones de venlafaxina se realicen con la menor cantidad de tabletas teniendo en cuenta el manejo apropiado del paciente.

Ansiedad e Insomnio: La ansiedad, el nerviosismo y el insomnio debidos al tratamiento fueron reportados más comúnmente para los pacientes tratados con venlafaxina.

Cambios en el apetito y el peso: En el grupo de estudios sobre depresión a corto plazo, doble enmascarados y controlados con placebo a anorexia debida al tratamiento fue más comúnmente reportada para pacientes tratados con venlafaxina (11%) que para los tratados con placebo (2%). A menudo se observaba pérdida de peso dependiente de la dosis en los pacientes tratados con venlafaxina durante varias semanas. La pérdida significativa de peso, especialmente en pacientes deprimidos bajos de peso, puede ser un resultado no deseable del tratamiento con venlafaxina. Una pérdida de 5% o más de peso corporal ocurrió en el 6% de los pacientes tratados con venlafaxina en contraste con el 1% de los pacientes tratados con placebo y 3% de los pacientes tratados con otro antidepresivo.

Activación de Manía/Hipomanía: Durante los ensayos de fase 2-3, ocurrió hipomanía o manía en 0,5% de los pacientes tratados con venlafaxina. La activación de manía/hipomanía se reportó también en una pequeña porción de pacientes con trastorno afectivo mayor que fueron tratados con otros antidepresivos comercializados.

Como ocurre con todos los antidepresivos, la venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Crisis Epilépticas: Durante las pruebas precomercialización, se reportaron crisis epilépticas en 0,26% (8/3082) de los pacientes tratados con venlafaxina. La

mayoría de las crisis epilépticas (5 de 8) ocurrieron en pacientes que estaban recibiendo dosis de 150 mg/día o menos. El HCl de venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas. Debe interrumpirse en los pacientes que desarrollen crisis epilépticas.

Dosificación y Grupo Etario:
Dosis
Adultos
La dosis de tratamiento recomendada es de 75 mg por día, administrada en dos o tres dosis divididas, tomadas con alimento. Si la mejora clínica esperada no ocurre después de algunas semanas, podría considerarse un aumento gradual de la dosis a 150 mg/día. Si es necesario, la dosis puede aumentarse hasta 225 mg/día. Los aumentos de hasta 75 mg/día deben realizarse a intervalos no menores de 4 días. En entornos de medicina externa no existe ninguna evidencia de la utilidad de dosis superiores a 225 mg/día para pacientes moderadamente deprimidos. Los pacientes deprimidos más severamente presentan respuesta a dosis mayores, entre 350 y 375 mg/día, administrados en 3 dosis divididas.

La dosis máxima recomendada es 375 mg por día (en un entorno hospitalario).

Pacientes con Insuficiencia Hepática
Dada la disminución en la depuración y el aumento en la semivida de eliminación, tanto para venlafaxina como para ODV observados en pacientes con cirrosis hepática en comparación con las personas normales, se recomienda que la dosis diaria total se reduzca aproximadamente 50% en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Debido a que existió gran variabilidad individual en la depuración entre los pacientes con cirrosis, podría ser necesario reducir la dosis incluso más del 50% y la individualización de la dosis puede ser deseable en algunos pacientes.

Pacientes con Insuficiencia Renal
Dada la disminución en la depuración de la venlafaxina y el aumento en la semivida de eliminación tanto para venlafaxina como para ODV que se observa en pacientes con insuficiencia renal (TFG = 10 a 70 mL/min) en comparación con las personas normales, se recomienda que la dosis diaria total se disminuya 25% en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda que la dosis diaria total se reduzca 50% y deberá mantenerse hasta que se finalice el tratamiento de diálisis (4 horas) en pacientes sometidos a hemodiálisis. Debido a que existió gran variabilidad individual en la depuración entre los pacientes con insuficiencia renal, puede ser deseable la individualización de la dosis en algunos pacientes.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Como ocurre con todos los medicamentos, existe la posibilidad de interacciones a través de una variedad de mecanismos.

Litio: La farmacocinética de estado estable de la venlafaxina administrada, como 50 mg cada 8 horas no se afectó cuando una única dosis oral de 600 mg se administró a 12 hombres sanos. La venlafaxina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética del litio. Debe tenerse en cuenta que la dosis de venlafaxina estuvo en el límite inferior de la dosis terapéutica y que se administró una única dosis de litio. Se desconoce la posible interacción de venlafaxina y litio en la práctica clínica.

Diazepam: La farmacocinética de estado estable de venlafaxina administrada como 50 mg cada 8 horas no fue afectada cuando se administró una única dosis oral de 10 mg de diazepam a 18 hombres sanos. La venlafaxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de diazepam o su metabolito activo el desmetildiazepam. Debe tenerse en cuenta que la dosis de venlafaxina estuvo en el límite inferior de la dosis terapéutica y que se administró una única dosis de diazepam. Se desconoce la posible interacción de venlafaxina y diazepam en la práctica clínica.

Cimetidina: La administración concomitante de cimetidina y venlafaxina en un estudio de estado estable de ambos medicamentos en 18 hombres sanos mostró inhibición del metabolismo del primer paso de venlafaxina. La depuración oral de la venlafaxina se redujo aproximadamente 43% y la exposición (ABC) y la concentración máxima (Cmax) del medicamento se aumentó aproximadamente 60%. Sin embargo, no existió ningún efecto sobre la farmacocinética de ODV. Se espera que la actividad farmacológica general de venlafaxina más ODV aumente únicamente de manera leve y ningún ajuste de la dosis será necesario para la mayoría de las personas.

Sin embargo, para pacientes con hipertensión preexistente, para pacientes ancianos y para pacientes con disfunción hepática o renal, la interacción asociada con la utilización concomitante de cimetidina y venlafaxina se desconoce y posiblemente sea más pronunciada. Por tanto, se aconseja precaución en estos pacientes.

Otros medicamentos de acción sobre el SNC: El riesgo de la utilización de venlafaxina combinada con otros medicamentos de acción sobre el SNC (incluido el alcohol) no se ha evaluado sistemáticamente. En consecuencia se recomienda precaución si la administración concomitante de venlafaxina y dichos medicamentos es necesaria.

Efectos Adversos: Los efectos adversos que pueden surgir durante el tratamiento, incluyen somnolencia, mareo, debilidad, náuseas, disminución del apetito, xerostomía, estreñimiento, cambios en la función sexual, aumento en la sudoración, nerviosismo o temblor.

Otros efectos secundarios incluyen: Dolor de pecho, sensación de latidos rápidos o irregulares del corazón; cambios del estado de ánimo o mentales, pitidos o zumbidos en los oídos.

Raros: Convulsiones (crisis epilépticas); aturdimiento o síncope, trismo; cambios menstruales, inflamación de los pies o las piernas; hablar, sentirse y actuar con excitación y actividad no controlada; problemas para respirar.

Dependencia física/psicológica
La venlafaxina no es una sustancia controlada.

No existe ninguna indicación de conducta adictiva en los ensayos clínicos. Sin embargo, no es posible predecir con base en la experiencia precomercialización el grado en el que un medicamento de acción sobre el SNC pueda utilizarse indebidamente, desviarse su utilización o se abuse del mismo una vez se comercialice. En consecuencia, los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes con relación a antecedentes de abuso de medicamentos y someterlos a seguimiento estricto y observarlos con relación a signos de uso indebido o abuso de venlafaxina (por ejemplo desarrollo de intolerancia, aumento de la dosis, conductas adictivas).

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

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

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar los resultados del estudio in vivo para la concentración de 150 mg, por cuanto presentó únicamente el protocolo sin los resultados del mismo**

### 3.2.12. DESVENLAFAXINA

Expediente : 20051637

Radicado : 2012091572
Fecha : 2012/08/08
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 50 mg de desvenlafaxina.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada.

Indicaciones: Antidepresivo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la desvenlafaxina, venlafaxina o a cualquiera de los excipientes del medicamento. No se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO), o dentro de los 14 días luego de la suspensión del tratamiento con un IMAO. De acuerdo con la vida media del succinato de desvenlafaxina, antes de comenzar con un IMAO se debe esperar al menos 7 días después de la suspensión de la desvenlafaxina.

Precauciones y Advertencias:
Advertencias: Exacerbación clínica de los síntomas depresivos, cambios inusuales de comportamiento, y suicidalidad. Todos los pacientes tratados con desvenlafaxina se deben monitorear apropiadamente y observar de cerca para determinar la presencia de exacerbación clínica y suicidalidad. Los pacientes, sus familias, y las personas a cargo de su cuidado deben estar alerta con relación a la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (intranquilidad psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales en la conducta, empeoramienro de depresión e ideación suicida, especialmente cuando se inicia la terapia o durante cambios en la dosis o el régimen de dosificación. El riesgo de intento de suicidio se debe considerar, especialmente en pacientes deprimidos, y se debe suministrar la menor cantidad de medicamento, consistente con el manejo apropiado del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis. El suicidio y otros trastornos psiquiátricos son un riesgo conocido de la depresión; estos trastornos por sí mismos son importantes predictores de suicidio. El análisis combinado de estudios de corto plazo controlados con placebo de medicamentos antidepresivos (ISRS y otros) mostró que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidalidad en los niños, los adolescentes y los adultos jóvenes (edades de 18 a 24 años) con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios de corto plazo en adultos mayores de 24 años de edad, no muestran un aumento en el riesgo de suicidalidad con antidepresivos comparado con el grupo placebo; en adultos de

65 años de edad y mayores existió una reducción en el riesgo de suicidalidad con antidepresivos comparado con el grupo con placebo.

No se recomienda la utilización concomitante de desvenlafaxina con precursores de la serotonina (como p. ej., suplementos de triptófano). Glaucoma de ángulo estrecho: Se ha reportado midriasis asociada con desvenlafaxina; por ello, se deben monitorear los pacientes con aumento de la presión intraocular o lo que se encuentran en riesgo de glaucoma de ángulo estrecho agudo (glaucoma de ángulo cerrado).

Precauciones: La desvenlafaxina es el principal metabolito activo de la venlafaxina. Los productos que contienen desvenlafaxina no se deben utilizar concomitantemente con productos que contienen clorhidrato de venlafaxina u otros productos que contienen desvenlafaxina.

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con condiciones subyacentes que se puedan ver comprometidas por aumentos en la presión sanguínea. Los pacientes deber ser monitoreados cuando se descontinúa el tratamiento con desvelafaxina. Cuando sea posible, se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una suspensión abrupta.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de desvenlafaxina es 50 mg una vez al día, con o sin alimentos. La dosis máxima no debe exceder 200 mg/día.

Utilización en pacientes con deterioro renal: La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl a las 24 horas <30 mL/min) o con enfermedad renal terminal es 50 mg día por medio.

Utilización en pacientes con deterioro hepático: No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años de edad.

No se requiere ajuste de la dosis solamente con base en la edad; sin embargo, cuando se está determinando la dosis se debe considerar la posible reducción en la depuración renal de la desvenlafaxina.

Vía de administración: Oral

Interacciones: Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO): Se han reportado reacciones adversas, algunas de ellas serias, en pacientes que se les había

suspendido recientemente un inhibidor de monoaminooxidasa (IMAO) y habían iniciado con antidepresivos de propiedades farmacológicas similares a la desvenlafaxina (IRSN o ISRS), o que recientemente habían suspendido terapia con IRSN o ISRS antes de iniciar con un IMAO. La utilización concomitante de la desvenlafaxina en pacientes que toman inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) está contraindicada.

Agentes activadores del sistema nervioso central (SNC): El riesgo de utilizar desvenlafaxina en combinación con otros medicamentos activadores del SNC no se ha evaluado sistemáticamente. En consecuencia, se aconseja precaución cuando se tome desvenlafaxina en combinación con otros medicamentos activos en el SNC.

Efectos Adversos: La siguiente lista de reacciones adversas fueron reportadas por pacientes tratados con desvenlafaxina para todo el intervalo de dosis estudiada (50 mg a 400 mg) durante los estudios de precomercialización de largo y corto plazo. En general, las reacciones adversas fueron más frecuentes en la primera semana de tratamiento.

Trastornos cardiacos, palpitaciones, taquicardia, tinitus, trastornos visuales, visión borrosa, midriasis, náuseas, boca seca, estreñimiento, diarrea, vómito, fatiga, escalofríos, astenia, agitación, irritabilidad, aumento de peso, aumento de la presión sanguínea, disminución de peso, aumento del colesterol en la sangre, cefalea, mareo, insomnio, ansiedad, sueños anormales, nerviosismo, disminución de la líbido, anorgasmia, orgasmo anormal, hiperhidrosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la Evaluación de los Perfiles de Disolución y Bioexención del Estudio de Bioequivalencia 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 presentar perfiles plasmáticos que evidencien la eficiencia del sistema de entrega**

### 3.2.13. EXEMESTANO PH&T 25 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20051708
Radicado : 2012092157

Fecha : 2012/08/09
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.
Fabricante : Doppel Farmaceutici S.R.L.

Composición: Cada tableta recubierta contienen 25 mg de Exemestano

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Exemestano PH&T está indicado para el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadíos inciales positivo a receptores estrogénicos que hayan recibido dos o tres años de terapia inicial adyuvante con tamoxifeno.

Exemestano PH&T está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres en estado postmenopáusico natural o inducido, en las que la enfermedad ha avanzado luego del tratamiento con antiestrógenos. Su eficacia no ha sido demostrada en pacientes con receptor de estrógenos negativo.

Contraindicaciones: Exemestano PH&T se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes, en mujeres con un estado endócrino premenopáusico y en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Precauciones y Advertencias: Exemestano PH&T no debe administrarse a mujeres con estado endócrino premenopáusico. Por lo tanto, siempre que se considere clínicamente apropiado se deberán determinar previamente los niveles de LH, FSH y estradiol.

Exemestano PH&T debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Las tabletas de Exemestano PH&T contienen sacarosa y no deben ser administradas a pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa.

Las tabletas de Exemestano PH&T contienen metil p-hidroxibenzoato, el cual puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Exemestano PH&T es un potente agente reductor de los niveles de estrógenos. Se ha observado posterior a la administración reducciones de la densidad mineral ósea y un incremento en el porcentaje de fracturas. Durante el

tratamiento adyuvante con Exemestano PH&T, las mujeres con osteoporosis, o en riesgo de padecerla, deberán realizarse una densitometría ósea al inicio del tratamiento. Deberá instaurarse un tratamiento para osteoporosis en pacientes de riesgo aunque no se dispone de datos concluyentes específicos sobre los efectos del tratamiento de la pérdida de densidad mineral ósea causada por Exemestano. Las pacientes tratadas con Exemestano PH&T deberán monitorearse rigurosamente.

Dosificación y Grupo Etario:
Adultos y pacientes ancianos
La dosis recomendada de Exemestano PH&T es una tableta de 25 mg, una vez por día, después de una comida.

En pacientes con cáncer de mama en estadíos iniciales, el tratamiento con Exemestano PH&T debe continuar hasta completarse cinco años de terapia endócrina adyuvante (tamoxifeno seguido por Exemestano PH&T), o antes si hay reincidencia de tumores.

En pacientes con cáncer de mama avanzado, el tratamiento con exemestano debe continuar hasta que aparezcan evidencias de progresión del tumor.
No se requiere de ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Niños y adolescentes
El uso de Exemestano PH&T no está recomendado en niños ni adolescentes.

Vía de administración: Oral

Interacciones: Los siguientes medicamentos deben utilizarse con precaución cuando se usa Exemestano PH&T: Rifampicina, Carbamazepina o fenitoína, la planta medicinal conocida como Hierba de San Juan (Hypericum perforatum) o preparaciones que contengan este recurso.

Exemestano PH&T no debe ser coadministrado con medicamentos que contengan estrógenos, ya que estos impiden su acción farmacológica.

Efectos Adversos: La mayoría de las reacciones adversas pueden ser atribuidas a las consecuencias farmacológicas normales de la reducción de estrógenos.

Pueden producirse efectos adversos tales como insomnio, cefalea, tufaradas de calor, náuseas, incremento en la sudoración, dolor articular y musculoesquelético (incluyendo artralgia y menos frecuentemente dolor en las

extremidades, artrosis, dolor de espalda, artritis, mialgia y rigidez articular), fatiga, anorexia, depresión, mareos, síndrome de túnel carpiano, dolor abdominal, vómitos, constipación, dispepsia, diarrea, erupción cutánea, alopecia, osteoporosis, fracturas, dolor, edema periférico o de miembros inferiores, somnolencia, astenia.

En caso de realizarse exámenes de sangre, podrían notarse cambios en la función del hígado, tales como cambios en el conteo de ciertas células sanguíneas (linfocitos) y plaquetas circulantes, especialmente en pacientes con linfopenia (disminución de linfocitos en la sangre).

Debe informarse inmediatamente al doctor si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas, dado que estos pueden ser signos de hepatitis: malestar general, ictericia (aspecto amarillento en la piel y ojos), picazón, dolor abdominal hacia el lado derecho y pérdida de apetito.

Condición de Venta: Venta bajo prescripción médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia en las concentraciones de 20 mg, 40 mg y 80 mg.

- Evaluación de estudios Farmacocinéticos para registro sanitario nuevo del medicamento.
- Inserto versión 08/2011.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar 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.**

**Así mismo la Sala recomienda aceptar el inserto versión 08/2011**

### 3.2.14. DIAGLITAB® 20 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20043463
Radicado : 12068679
Fecha : 2012/08/21
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S
Fabricante : Eurofarma Laboratorios Ltda.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20 mg de leflunomida.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la leflunomida o a cualquiera de los componentes del producto. En 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 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 considera que el interesado debe presentar los estudios farmacocinéticos in vivo teniendo en cuenta que se trata de un preparado incluido en el grupo de los que requieren presentar dichos estudios**

### 3.2.15. BUPROPION

Expediente : 20052410
Radicado : 2012099659
Fecha : 2012/08/24
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Recalcine S.A.

Composición: Cada tableta recubiertas de liberación prolongada contiene 150 mg de bupropion clorhidrato.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas de liberación prolongada.

Indicaciones: BUP, Clorhidrato de Bupropion está indicado como antidepresivo y coadyuvante en el manejo del abandono del tabaquismo o habito de fumar de acuerdo con la orientación médica.

Contraindicaciones y Advertencias: BUP (Clorhidrato de Bupropion) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Bupropiona o a cualquiera de los componentes de la formulación.

Bupropion está contraindicado en pacientes con diagnóstico de epilepsia u otros disturbios convulsivos, con diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa.

En la administración simultánea de Inhibidores de la Monoaminooxidasa o en los catorce (14) días anteriores a la administración de BUP, puesto que la incidencia de convulsiones es Dosis – Dependiente.

Precauciones: BUP no debe ser utilizado en concomitantemente con otros medicamentos que contengan bupropion.

La dosis recomendada de bupropion no debe ser excedida, puesto que bupropion está asociado a un riesgo de convulsiones dosis – dependientes. Hasta una dosis máxima recomendada (150 mg dos veces al día), la incidencia de convulsiones es de, aproximadamente, 0,1% (1/1000).

El Riesgo que surjan convulsiones por el uso de Bupropion está fuertemente ligado a factores de riesgo predisponentes. Por lo tanto el clorhidrato de bupropion debe ser administrado con extrema precaución en pacientes con una o mas condiciones predisponentes que puedan disminuir el umbral de la convulsión. Esta incluyen:

- Historial de trauma en la cabeza
- Tumor en el sistema nervios Central
- Historial de convulsiones
- Administración concomitante de medicamentos que puedan disminuir el umbral de la convulsión

Por otra parte, los cuidados deben ser redoblados en circunstancias clínicas asociadas a un aumento de riesgo de convulsiones. Estas incluyen abuso de alcohol, retiro brusco del alcohol o sedantes, diabetes tratadas con hipoglicemiantes o insulina y uso de estimulantes.

BUP debe ser suspendido y no está recomendado en pacientes que tengan desarrollo de episodios convulsivos durante el tratamiento.

BUP debe ser suspendido en los pacientes que presenten reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad (ejemplo rash cutáneo, prurito, urticaria, edema o disnea), durante el tratamiento.

En el hígado bupropion es extensamente metabolizado a metabolitos activos, los cuales serán posteriormente metabolizados. No existe diferencia estadísticamente significativa en la farmacocinética de Brupopion entre

pacientes con cirrosis hepática moderada y voluntarios saludables, sin embargo los niveles plasmáticos de bupropion presentaron mayor variabilidad entre los pacientes individualmente.

Por lo tanto clorhidrato de bupropion debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y la reducción en la frecuencia de las dosis debe ser considerada en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada.

Bup debe ser utilizada con extremo cuidado en pacientes con cirrosis hepática severa. En estos pacientes la frecuencia de las dosis deberán ser reducidas, una vez que los niveles sanguíneos de bupropion puedan mostrarse sustancialmente aumentados, por lo tanto puede ocurrir acumulación de esta sustancia en un grado mayor que el usual.

Todos los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitoreados debido a la posibilidad de efectos adversos que puedan indicar altos niveles de la droga y de sus metabolitos, tal como insomnio, "boca seca" y convulsiones. Después de su paso por el hígado, los metabolitos activos serán metabolizados y excretados por riñones. Por tanto, los pacientes con insuficiencia renal deben hincar el tratamiento con dosis reducidas, una vez que tanto bupropion como sus metabolitos tienden a acumularse en un grado mayor al usual, en estos individuos. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados frente a posibles reacciones adversas (por ejemplo insomnio, "boca seca" y convulsiones), que pudieran indicar altos niveles de la droga o de sus metabolitos.

Como la farmacología de Bupropion se asemeja a la de algunos otros antidepresivos hay riesgo de precipitar un episodio maniaco en pacientes con trastorno bipolar durante la fase depresiva de su enfermedad y puede activar la psicosis latente en otros individuos susceptibles.

Antes de iniciar el tratamiento combina con los sistemas transdérmicos de nicotina (STN), los médicos deben consultar la información suministrada del STN.

Si la terapia combinada es usada, se recomienda un monitoreo para tratamiento de emergencia en caso de elevación de la presión arterial.

Embarazo y lactancia: La seguridad del uso de bupropión durante el embarazo humano no ha sido establecida.

El uso de Bupropion en el embarazo no se recomienda a menos que el beneficio en la madre sea mayor que el riesgo potencial para el feto.

Se ha demostrado que Bupropión y sus metabolitos se excretan en la leche materna, por lo tanto debido a las posibles reacciones adversas, se recomienda que las madres que están recibiendo tratamiento con Bupropion no deben amamantar.

Datos de seguridad preclínica: Los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas confirman la ausencia de carcinogenicidad en estas especies.

Cambios en el hígado se observaron en los animales; esto refleja la acción de un inductor de enzimas hepáticas. Las dosis terapéuticas en seres humanos no han mostrado ninguna evidencia de inducción de la enzima, esto sugiere que los resultados en los hígados de animales de laboratorio tienen una importancia limitada en evaluación de riesgos de Bupropión.

Efectos sobre la capacidad para conducir y / o utilizar máquinas: Al igual que con otras sustancias actuar en el sistema nervioso central, bupropión puede afectar la capacidad para realizar tareas que requieren razonamiento, orientación y / o habilidades cognitivas. Por lo tanto, los pacientes deben tener cuidado al conducir un vehículo y / u operar maquinaria hasta estar seguros de que Bupropion no afecta negativamente su rendimiento.

Dosificación y grupo etario:

Adultos
Tratamiento inicial: La dosis inicial es de 150 mg, administrada como una única dosis diaria. El efecto de Clorhidrato de Bupropión, un antidepresivo completo pueden no ser evidentes hasta después de unas semanas de tratamiento, como con casi todos los antidepresivos. Si no hay respuesta la dosis apropiada de 150 mg / día por el paciente, la dosis puede aumentarse hasta 300 mg / día. La dosis única máxima no debe ser mayor que 150 mg. Las dosis de Bupropión mayores de 150 mg / día deben ser administradas en dos dosis al día con un intervalo de tiempo de al menos 8 horas. Se sugiere evitar dosis próximas a la hora de dormir.

El aumento de la dosis a 300 mg / día sólo debe ocurrir después de un mínimo de 6-7 días de estar usando un tratamiento de 150 mg / día.

Terapia de mantenimiento: Se considera que episodios agudos de depresión requieren 6 meses tratamiento o más con fármacos antidepresivos. Clorhidrato de Bupropion (300 mg / día) tiene demostrada eficacia durante los tratamientos prolongados (Estudios con hasta 1 año de duración).

Niños (menores de 18 años):
La seguridad y la la eficacia del Bupropion en pacientes con menos de 18 años no se han establecido.

Sobredosis
Los casos de ingestión aguda de dosis 10 veces mayores que las dosis terapéuticas máximas. Además de los eventos descritos en el artículo reacciones adversas la sobredosis ha causado los síntomas que incluyen somnolencia y nivel reducido de la conciencia.

Tratamiento: En caso de sobredosis, el paciente debe ser hospitalizado. Debe garantizarse la oxigenación y la ventilación apropiadas. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza poco después de la ingestión. El uso de carbón activado también es recomendable. No se conoce un antídoto específico para Bupropión.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Los estudios in vitro indican que bupropión es metabolizado en su principal metabolito activo hidroxibupropión, principalmente a través del citocromo P450llB6 (CYP2B6). Uno debe tener cuidado cuando se administre clorhidrato de bupropión simultáneamente con los fármacos afectar la isoenzima CYP2B6, como orfenadrina, ciclofosfamida y isofosfamida.

Aunque el bupropión no es metabolizado por CYP2D6 isoenzima en estudios in vitro con P450 los seres humanos han demostrado que el bupropión y hidroxibupropión son inhibidores de CYP2D6 vía. En un estudio farmacocinético en humanos, la administración de bupropión aumento de los niveles plasma desipramina. Este efecto se mantuvo al menos 7 días después de la última dosis de bupropión.

El uso concomitante de Bupropión con otros fármacos metabolizados por CYP2D6 no se ha estudiado formalmente.

Por esta razón el tratamiento concomitante con fármacos predominantemente metabolizados por esta enzima (por ejemplo bloqueadores beta, antiarrítmicos, SSRI, TCA, antipsicóticos) debe ser iniciado por la dosis más baja el segundo intervalo de dosis de medicación concomitante.

Si el Bupropión se añade al tratamiento en pacientes que ya reciben fármacos metabolizados por CYP2D6, debe considerarse para reducir la dosis de la

medicación original, especialmente para aquellos medicamentos concomitante con índice terapéutico estrecho.

Se recomienda precaución en la administración de clorhidrato de bupropión en pacientes que reciben levodopa como la amantadina. Datos clínicos limitados sugieren una mayor incidencia de reacciones adversas síntomas neuropsiquiátricos en pacientes que recibieron bupropión concurrente con levodopa o amantadina. Debido al extenso metabolismo de bupropión, la coadministración con agentes reconocidos como inductores del metabolismo (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) puede afectar a su actividad clínica. El uso concomitante de Bupropión con Sistemas de Nicotina Transdérmica (STN) puede como resultado la elevación de la presión arterial.

Efectos adversos:
General: Fiebre, dolor de pecho y astenia. Taquicardia, vasodilatación cardiovascular, hipotensión postural presión creciente de la sangre (grave en algunos casos), "sofocos" y síncope.

Sistema nervioso central: Convulsiones insomnio, temblor, trastornos de concentración, dolor de cabeza, mareos, depresión, lesión, alucinaciones, agitación, ansiedad, irritabilidad, hostilidad y despersonalización.

Endocrinos y metabólicos: anorexia y pérdida peso.

Gastrointestinal: "sequedad" en la boca, trastornos gastrointestinal como náuseas y vómitos, dolor abdominal y estreñimiento.

Piel / hipersensibilidad: Rash, prurito y sudoración. Las reacciones de hipersensibilidad, que van en severidad de urticaria a angioedema, disnea, el broncoespasmo y, raramente, shock anafiláctico.

Se describe la aparición de artralgia, mialgia, fiebre asociado con eritema (enrojecimiento) y los otros síntomas indicativos de hipersensibilidad retardada (que recordar la "enfermedad del suero"). Rara vez se descrito eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.

Órganos de los sentidos: "Zumbido", y alteraciones visuales, cambios en el sabor.

Condición de venta: Bajo fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica 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 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. VENLAFAXINA

Expediente : 20052412
Radicado : 2012099661
Fecha : 2012/08/24
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición:
Cada cápsula con microgránulos de liberación controlada contiene 37.5 mg de venlafaxina clorhidrato.
Cada cápsula con microgránulos de liberación controlada contiene 75 mg de venlafaxina clorhidrato.
Cada cápsula con microgránulos de liberación controlada contiene 150 mg de venlafaxina clorhidrato.

Forma farmacéutica: Cápsulas con microgránulos de liberación controlada.

Indicaciones: Tratamiento de la depresión, incluyendo la depresión asociada con la ansiedad.

Para evitar la recaída y la recurrencia de la depresión. El tratamiento de la ansiedad o el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), incluso en tratamientos a largo plazo. Tratamiento del trastorno de ansiedad social (SAD), también conocido como fobia social.

El tratamiento del trastorno de pánico con o sin agorafobia, como se define en el DSM-IV.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a la Venlafaxina o a cualquiera de los componentes de la fórmula. El uso concomitante de Venlafaxina o cualquier otro inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO).

El tratamiento con venlafaxina no debe iniciarse en el período, por lo menos 14 días después de suspender el tratamiento con un IMAO, un intervalo más corto puede ser justificada si el tipo IMAO es reversible.

Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos siete días antes de iniciar el tratamiento con cualquier IMAO.

Precauciones: Los pacientes tratados con venlafaxina deben ser cuidadosamente observados con relación al empeoramiento clínico y tendencias suicidas, especialmente al comienzo tratamiento o durante cualquier cambio en la dosis o régimen dosificación. El riesgo de intento de suicidio debe ser considerado fundamentalmente en los pacientes depresivos y para reducir el riesgo de sobredosis, debe iniciar el tratamiento con la menor cantidad posible del medicamento.

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardiaca inestable. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Hay informes de aumento de presión arterial relacionados con la dosis en algunos pacientes tratados con venlafaxina.

Los casos de presión arterial que requirieron tratamiento inmediato se han reportado en la experiencia Post-comercialización.

Se recomienda para medir la presión sanguínea en los pacientes tratados con venlafaxina.

La hipertensión pre-existente debe ser controlada antes del tratamiento con venlafaxina. Puede haber aumento del ritmo cardíaco, en particular en dosis más altas. Se debe tener cuidado en pacientes con enfermedades subyacentes, puede verse comprometidas por el aumento de la frecuencia cardiaca.

Las convulsiones pueden ocurrir con el tratamiento con la venlafaxina, al igual que con todos los antidepresivos, el tratamiento con venlafaxina debe introducirse con cuidado en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Es posible que se presente midriasis asociada al tratamiento con la venlafaxina. Se recomienda vigilancia estrecha de los pacientes con presión intraocular elevada o en riesgo de glaucoma aguda de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado).

Puede producirse manía / hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que recibieron antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes trastorno bipolar familiar.

Puede producirse agresividad en una pequeña proporción de pacientes antidepresivos que reciben, incluido el tratamiento con venlafaxina, la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Al igual que con otros antidepresivos, la venlafaxina debe utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes de agresión.

Los casos de hiponatremia y / o síndrome de secreción inadecuada de La hormona antidiurética (SIADH) puede ocurrir con venlafaxina, en pacientes con depleción de volumen o deshidratados, incluyendo ancianos y los pacientes con diuréticos.

El riesgo de hemorragia cutánea y mucosa puede aumentar en pacientes tratados con venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, se debe tener cuidado en la administración de venlafaxina en pacientes con predisposición al sangrado estos lugares.

La seguridad y eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con agentes reductores de peso, incluyendo fentermina, no han sido establecidas. No se recomienda la administración concomitante de venlafaxina clorhidrato con un reductor de peso. Clorhidrato de Venlafaxina no está indicado para la reducción de peso, o monoterapia o en asociación con otros productos. Se ha observado aumento clínicamente relevante en el colesterol sérico en 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% con el placebo durante al menos 3 meses en ensayos clínicos controlados placebo.

La determinación de colesterol en suero debe tenerse en cuenta durante el tratamiento a largo plazo.

La formulación de liberación controlada de venlafaxina contiene esferoides que liberan el medicamento lentamente en el tracto digestivo. La porción insoluble es eliminada y estos esferoides se pueden ver en heces.

Efectos de la suspensión del fármaco antidepresivos son bien conocidos, se recomienda que la dosificación de cualquier formulación de venlafaxina sea suspendida gradualmente y que el paciente sea monitoreado.

Embarazo: La seguridad de venlafaxina durante el embarazo en humanos aún no se ha establecido. La venlafaxina se debe administrar a mujeres embarazadas sólo si los beneficios esperados superan cualquier posible riesgo. Si se usa venlafaxina hasta el nacimiento o poco antes del nacimiento, efectos tras la interrupción en recién nacido debe ser considerado.

Lactancia: La venlafaxina y ODV se excretan en la leche materna; por lo tanto, debe decidir entre suspender la lactancia o no usar venlafaxina.

Uso pediátrico: No se ha establecido la eficacia en pacientes de menos de 18 años de edad. En ensayos clínicos pediátricos, hubo informes de un aumento de la hostilidad y, especialmente en el trastorno la depresión mayor, eventos adversos relacionados con el suicidio, como ideación suicida y auto-destrucción.

Como en los adultos, en los niños y adolescentes (de 6 a 17 años de edad) se ha observado disminución del apetito, pérdida de peso, aumento de la presión arterial e incremento del colesterol en suero. Se recomienda un seguimiento regular del peso y la presión arterial cuando se administra venlafaxina en niños y adolescentes. La supresión de venlafaxina debe considerarse en niños y adolescentes cuando presentan aumento persistente de la presión arterial. Determinación de los niveles de colesterol en sangre deben ser considerados durante el tratamiento a largo plazo de los niños y adolescentes.
La seguridad en los niños menores de seis años años de edad no han sido evaluados todavía.

Uso geriátrico: No existe una recomendación específica para el ajuste dosis de venlafaxina según la edad del paciente.

Efectos sobre las actividades que requieren concentración: En voluntarios sanos, la venlafaxina no afectó a la actividad psicomotriz, complejo cognitiva o conductual. Sin embargo, cualquier droga psicoactiva puede alterar el juicio, el pensamiento y capacidad del motora. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria peligrosa.

Dosificación y grupo etario:

- La depresión, trastorno de ansiedad generalizada y fobia social

La dosis inicial recomendada de venlafaxina cápsulas de liberación controlada es 75 mg administrados una vez al día (1 x / día) para el tratamiento de la depresión, fobia social y TAG.

Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día cualquiera de las tres condiciones, puede beneficiarse del aumento de la dosis hasta un máximo de 225 mg / día.

Aunque la dosis máxima recomendada es de hasta 225 mg / día con liberación inmediata de venlafaxina (comprimidos de venlafaxina clorhidrato) pacientes de un estudio que sufrían de depresión mayor severa respondieron a una dosis media de 350 mg / día (rango 150-375 mg / día).

- Trastorno de Pánico

Se recomienda la dosis inicial única de 37,5 mg / día de hidrocloruro venlafaxina durante 4 a 7 días. En los estudios clínicos para establecer la eficacia de clorhidrato de venlafaxina en pacientes ambulatorios con trastorno de pánico, las dosis iniciales de 37,5 mg / día durante 4 a 7 días fueron seguidas por dosis de 75 mg / día con dosis máximas de 225 mg / día.

Aunque una relación dosis-respuesta eficacia en pacientes con trastorno de pánico no ha sido claramente establecida en estudios de dosis fija, algunos pacientes que no respondieron a una dosis de 75 mg / día pueden beneficiarse de los aumentos de dosis hasta una dosis máxima de aproximadamente 225 mg / día.

La dosis debe ser aumentada en incrementos de hasta 75 mg / día, según sea necesario, y se debe realizar a intervalos por lo menos de 4 días.

- Orientaciones Generales

La dosis de venlafaxina de liberación controlada se puede aumentar a intervalos aproximados de 2 semanas o más, aunque estos intervalos no deberían ser inferior a 4 días y la experiencia con dosis por encima de 225 mg / día es limitado. En los estudios de eficacia, alzados se permitió dosis cada 2 semanas o más, y dosis medias que estaban en el intervalo entre 140 y 180 mg / día.

Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediatamente pueden empezar a recibir las cápsulas de liberación controlada más cercana a la dosis diaria equivalente.
Por ejemplo, la dosis de 2 veces al día 37,5 mg de venlafaxina comprimidos de liberación inmediata puede ser sustituida por 75 mg de venlafaxina cápsulas 1 / día de liberación controlada. Puede que se tenga que ajustar la dosis en los casos individuales.

Se recomienda reducir gradualmente la dosis al suspender el tratamiento con la venlafaxina. Esta reducción se debe extender por al menos 2 semanas si la

venlafaxina se ha utilizado durante más de 6 semanas. En estudios clínicos con venlafaxina de liberación controlada cápsulas, el medicamento se disminuyó gradualmente reduciendo la dosis diaria a 75 mg cada dos semanas. El tiempo requerido para la interrupción gradual puede depender la dosis y la duración del tratamiento para cada paciente individualmente.
Se recomienda que la administración de cápsulas de liberación de venlafaxina controlado con comida, aproximadamente al mismo tiempo todos los días. Las cápsulas deben tragarse enteras con un poco de líquido y no debe ser dividida, triturada, masticada o colocan en agua.

- Uso en pacientes con insuficiencia renal

La dosis diaria total de venlafaxina debe reducirse en un 25% a 50% en pacientes con una tasa de filtración glomerular renal (TFG), de 10 a 70 ml / min. La dosis diaria total de venlafaxina debe reducirse en un 50% en pacientes en hemodiálisis. La administración debe suspenderse hasta que el final de la sesión de diálisis.

- Uso en pacientes con insuficiencia hepática

La dosis diaria total de venlafaxina debe reducirse en un 50% en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada insuficiencia hepática. En algunos pacientes, reducciones mayores del 50% puede ser apropiada.

- Uso en niños

Hay una experiencia significativa con el uso de venlafaxina en pacientes menores de 18 años.

- Uso en Ancianos

No hay una recomendación específica para ajustar la dosis de venlafaxina de acuerdo con la edad del paciente. No hay ningún ajuste de la dosis recomendada para los pacientes mayores basada únicamente en la edad. Sin embargo, como con cualquier otro medicamento para el tratamiento de la depresión o el trastorno ansiedad generalizada debe tener cuidado en el manejo de ancianos. Al individualizar la dosis, precauciones adicionales debe medidas para aumentar la dosis.

- Sobredosis

En la experiencia post-comercialización, la sobredosis de venlafaxina ocurrieron predominantemente en combinación con el alcohol y / u otro drogas. Hay informes de cambios en el electrocardiograma (por ejemplo, prolongación del intervalo QT. bloqueo de rama, prolongada complejo QRS), taquicardia ventricular y bradicardia sinodal, hipotensión, mareos, alteración de la conciencia (que van desde somnolencia hasta coma), convulsiones y muerte.

- Tratamiento Recomendado

Se recomiendan medidas generales de soporte y tratamiento sintomático, Además de la tasa de seguimiento del corazón y los signos vitales. No recomienda inducir el vómito cuando hay riesgo de aspiración. Puede haber una indicación para el caso de que el lavado lavar se realiza poco después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado puede limitar también la absorción de la droga. Es probable que la diuresis forzada, diálisis y exanguinotrasfusión no mostró beneficios. No se conocen antídotos específicos para la venlafaxina.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Como con todos los medicamentos, el potencial para la interacción a través de varios mecanismos es una posibilidad.

Alcohol

Una sola dosis de etanol (0,5 g / kg) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de venlafaxina y ODV cuando se administró venlafaxina a una dosis de 150 mg / día a 15 hombres sanos. Más allá de además, la administración de venlafaxina en un esquema no estable intensificado los efectos psicomotores y psicométricos inducidos por etanol en estas mismas materias cuando no estaban recibiendo venlafaxina.

Cimetidina

La administración concomitante de cimetidina y la venlafaxina en un estudio de estado estacionario para ambos fármacos resultó en la inhibición del metabolismo de primer paso de la venlafaxina en los 18 sujetos sanos. El aclaramiento oral de venlafaxina se redujo en alrededor de 43% y la exposición (AUC) y la concentración máxima (Cmax) de la droga aumentaron aproximadamente un 60%. Sin embargo, la administración concomitante de cimetidina no tuvo ningún efecto aparente en la farmacocinética de ODV, que está presente en cantidad mucho mayor que la venlafaxina circulación. Se ha previsto la actividad farmacológica global de la venlafaxina más ODV aumenta sólo ligeramente y no necesita ajustar la dosis para la mayoría de adultos normales. Sin embargo, en pacientes con pacientes con hipertensión preexistente y los ancianos o pacientes con insuficiencia hígado, todavía es desconocido interacción asociada con el uso concomitante venlafaxina y cimetidina, que puede ser más pronunciada.

Por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a estos pacientes.

Diazepam

En condiciones de estado estacionario de venlafaxina administrada a una dosis de 150 mg / día, una sola dosis de diazepam mg no 10 parece afectar la farmacocinética de venlafaxina o ODV en el 18 hombres sanos. Venlafaxina también no tenía ningún efecto sobre la farmacocinética del diazepam o de su metabolito activa (desmetildiazepam), o alterar los efectos psicomotores y psicométricos inducida por el diazepam.

Haloperidol
Venlafaxina administrado bajo condiciones de estado estable en 150 mg / día a 24 sujetos sanos disminución del aclaramiento la dosis total oral (CL / F) de una dosis única de 2 mg de haloperidol 42%, lo que resultó en 70% en el AUC de haloperidol. Por otra parte, el haloperidol Cmax aumentaron en un 88% cuando se administra simultáneamente con la venlafaxina, pero la vida media-(t1 / 2) eliminación de haloperidol se mantuvo sin cambios. El mecanismo que explica este hallazgo es desconocido.

Litio
No hubo ningún cambio en la farmacocinética en estado estacionario de venlafaxina administrada a una dosis de 150 mg / día de dosis cuando oral única de 600 mg de litio se administró a 12 hombres sanos. ODV también se mantuvo sin cambios. Venlafaxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de litio.

Los fármacos con las proteínas plasmáticas de frecuencia rápida. La venlafaxina no se une fuertemente a las proteínas plasmáticas; por lo tanto, la administración de clorhidrato de venlafaxina en un paciente tomando otro medicamento con una cuota de conexión de alta proteínas no debería causar un aumento en las concentraciones libres de otro medicamento. Los fármacos que inhiben las isoenzimas del citocromo P450 Inhibidores de CYP2D6: in vitro e in vivo demuestran que la venlafaxina se metaboliza a ODV (metabolito activo) por CYP2D6 isoenzima responsable del polimorfismo observado en el metabolismo de muchos antidepresivos. Por lo tanto hay potencial de una interacción medicamentosa entre las drogas que inhiben el metabolismo mediado por CYP2D6 venlafaxina, reduciendo el metabolismo de venlafaxina ODV, conduce a un mayor concentraciones plasmáticas de venlafaxina y redujo concentraciones del metabolito activo. Se podría esperar que inhibidores de CYP2D6 tales como quinidina actúan de esta manera, pero el efecto sería similar a la observada en los pacientes considerados metabolizadores pobres genéticamente para esta isoenzima. Por lo tanto, sin ajuste de dosis es necesaria cuando la venlafaxina se administra concomitantemente con un inhibidor de CYP2D6.

Aunque no se ha estudiado el uso concomitante de venlafaxina con medicamento (s) que inhibe potencialmente (m) y CYP2D6 CYP3A4, las enzimas que metabolizan primarias para la venlafaxina.

Por lo tanto, se recomienda precaución si el paciente la terapia incluye la venlafaxina y cualquier agente (s) para causar la (s) la inhibición simultánea estos dos sistemas enzimáticos.

Fármacos metabolizados por el citocromo P450 CYP2D6: Los estudios in vitro indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente débil del CYP2D6. Estos resultados fueron confirmados en un estudio clínico que comparó interacción fármaco clínico con el efecto de venlafaxina de la fluoxetina en la metabolización mediado por CYP2D6 en dextrorfano dextrometorfano.

Imipramina
La venlafaxina no afectó a la farmacocinética de la imipramina y 2-OH-imipramina. Sin embargo, el AUC, Cmax y Cmin de desipramina aumentó aproximadamente 35% en presencia de venlafaxina.

El AUC de 2-OH-desipramina aumentó a por lo menos 2,5 veces (con La venlafaxina 37,5 mg cada 12 horas) y 4,5 veces (con venlafaxina 75 mg cada 12 h). La imipramina no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y ODV. Aún no se sabe con certeza la importancia clínica de Los altos niveles de 2-OH-desipramina.

Ketoconazol
Un estudio farmacocinético con ketoconazol en metabolizadores rápidos (MR) y metabolizadores pobres (MF) de CYP2D6 dio lugar a concentraciones plasmáticas más altas tanto La venlafaxina como la ODV en la mayoría de los sujetos después de administración de ketoconazol.

La Cmax de venlafaxina aumentó 26% y 48% en individuos MR MF individuos. Los valores de Cmax para ODV aumentaron un 14% y un 29% en sujetos MF y RM, respectivamente. ABC aumentó 21% venlafaxina para los sujetos MR y MF 70% en los individuos. Los valores de AUC para ODV aumentaron 23% y el 141% en los sujetos MF y RM, respectivamente.

Metoprolol
La administración concomitante de venlafaxina (50 mg cada 8 h durante 5 días) y metoprolol (100 mg cada 24 horas durante 5 día) a voluntarios sanos en un estudio de interacción farmacocinética de los dos fármacos resultaron en concentraciones crecientes metoprolol en plasma de aproximadamente 30 a 40% sin cambiar concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, alfa-

hidroximetoprolol.

La relevancia clínica de este descubrimiento es desconocida.

El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de la venlafaxina o de su metabolito activo ODV.

Risperidona
Venlafaxina se administra en condiciones de estado equilibrio a una dosis de 150 mg / día ligeramente inhibió el metabolismo CYP2D6 mediada risperidona (dosis administrada oral única de 1 mg) en su metabolito activo (9-hidroxirisperidona) resultando en un incremento de aproximadamente el 32% de la AUC de risperidona. Sin embargo, la administración concomitante de venlafaxina no altera significativamente el perfil farmacocinético de la parte activa total (9-hidroxi-risperidona). CYP3A4: La venlafaxina no inhibe el CYP3A4 in vitro. Este hallazgo fue confirmado in vivo mediante estudios clínicos de interacción farmacológica en el que la venlafaxina no inhibe el metabolismo de varios sustratos CYP3A4, incluyendo alprazolam, diazepam y terfenadina.

Indinavir
En un estudio de 9 voluntarios sanos, la venlafaxina administrado bajo condiciones de equilibrio a una dosis de 150 mg / día produjo una reducción del 28% del AUC de una dosis única oral de 800 mg de indinavir y una disminución del 36% en la Cmáx para indinavir. Indinavir no afecta a la farmacocinética de venlafaxina y ODV. Aún no se sabe con certeza la importancia clínica de este hallazgo. CYP1A2: La venlafaxina no inhibe CYP1A2 in vitro. Este hallazgo fue confirmado por un estudio in vivo de interacción fármaco venlafaxina en el que clínico no inhibió el metabolismo de la cafeína, un CYP1A2 sustrato CYP2C9: La venlafaxina no inhibe CYP2C9 in vitro. In vivo, la venlafaxina 75 mg por vía oral cada 12 horas no afectó a la farmacocinética una sola dosis de 500 mg de tolbutamida o la formación CYP2C9 mediada 4-hidroxi-tolbutamida.

Monoamino oxidasa
Las reacciones adversas se han reportado, algunos graves, en pacientes Tratamiento que recientemente suspendió con un inhibidor de la inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) y comenzó el tratamiento con venlafaxina, o suspendido recientemente el tratamiento con venlafaxina antes de la iniciación del tratamiento con un MAO. Estas reacciones incluyeron: temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, sofocos, mareos, hipertermia con cuadro similar al síndrome neuroléptico convulsiones malignas y muerte. Para los pacientes tratados con antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a de la venlafaxina en combinación con inhibidores de la MAO, también hay informes

de reacciones graves, algunas veces fatales. Para un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina serotonina, estas reacciones fueron hipertermia, rigidez, inestabilidad mioclono, autonómica con posibles cambios rápidos signos vitales y cambios del estado mental que incluyen agitación extrema que progresa a delirio y coma. Algunos casos presentados marcos similares al síndrome neuroléptico maligno. Se informaron casos de convulsiones e hipertermia severa, a veces fatal relacionados con el uso combinado de antidepresivos tricíclicos y los IMAO. Estas reacciones también se han reportado en pacientes Tratamiento que recientemente suspendió con estos fármacos y comenzó el tratamiento con un IMAO. El efecto de usar el uso combinado de venlafaxina y los IMAO no se han evaluado en seres humanos seres humanos o animales. Por lo tanto, como la venlafaxina es un inhibidor de de la recaptación tanto de la norepinefrina y serotonina, se recomienda que la venlafaxina cápsulas de liberación prolongada de clorhidrato no se utiliza en combinación con un IMAO, o se observa un intervalo de al menos 14 días después de interrumpir tratamiento con un IMAO. Sobre la base de la vida media de venlafaxina, rango recomendado para al menos 7 días después de la interrupción de el uso de venlafaxina antes de iniciar el tratamiento con un IMAO.

Mediacmentos Activo en SNC
El riesgo de la utilización de venlafaxina en combinación con otros fármacos activos en el SNC no se ha evaluado sistemáticamente (salvo en el caso de CNS fármacos activos mencionados anteriormente). Por lo tanto, se recomienda precaución en caso necesario La administración concomitante de venlafaxina y fármacos. Basándose en el mecanismo de acción de la venlafaxina y la potencial síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución cuando la venlafaxina se administra junto con otros fármacos que pueden alterar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos, como triptanos, los inhibidores de la re-captación de serotonina (IRS) o litio. La terapia electro convulsiva No existen datos clínicos que establezcan el beneficio de la terapia electro convulsiva El tratamiento combinado con cápsulas de liberación Clorhidrato de venlafaxina prolongado.

Efectos adversos: Astenia, escalofríos, vasodilatación, palpitaciones, disminución del apetito, estreñimiento, náuseas, vómitos, xerostomía, dispepsia, hipercolesterolemia, pérdida de peso, sueños anormales, disminución de la lívido, mareos, sequedad de boca, cefalea, hipotonía, insomnio, parestesia, sedación, temblor, confusión, despersonalización, bostezos, sudoración, anomalías en la acomodación, midriasis, trastornos visuales, anorgasmia, disfunción eréctil, afectación en la micción, trastornos menstruales, polaquiuria.

Condición de venta: Bajo Fórmula Médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica de los estudios Farmacocinéticos para el producto de la referencia en las concentraciones de 37.5 mg, 75 mg y 150 mg.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos in vivo para venlafaxina clorhidrato 150 mg., y los perfiles de disolución para venlafaxina clorhidrato en concentraciones de 37.5 mg, 75 mg y 150 mg.**

**Adicionalmente el interesado debe corregir, en el ítem de contraindicaciones, el uso del medicamento en el grupo etario en menores de 18 años.**

### 3.2.17. TACREX™ 1 mg CÁPSULAS

Expediente : 20052411
Radicado : 2012099660
Fecha : 2012/08/24
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.
Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited.

Composición: Cada cápsula contiene 1 mg de tacrolimus.

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón o hígado. Se recomienda que el producto sea usado concomitantemente con corticosteroides. Debido al riesgo de anafilaxis la solución inyectable debe usarse solo en pacientes que no puedan ingerir cápsulas. Trasplante cardiaco.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tacrolimus. Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a HCO60 (Aceite de ricino). La inmunosupresión, puede dar como resultado, una susceptibilidad aumentada a la infección y el posible desarrollo de linfoma. Solamente los médicos experimentados en la terapia inmunosupresora y el manejo de los pacientes receptores de trasplantes de órganos deben prescribirlo. Puede causar nefro y neurotoxicidad cuando se usa en dosis altas. La hipertensión es

un efecto adverso común de la terapia con tacrolimus. Se puede requerir terapia antihipertensiva. Puede causar hipercalemia, deberán evitarse los diuréticos ahorradores de potasio. Se debe administrar con precaución en pacientes con disfunción renal y hepática.

Precauciones y Advertencias:
Advertencias especiales y precauciones de uso
Durante el periodo inicial post-trasplante, debe ser realizado el seguimiento de los siguientes parámetros de manera rutinaria: Presión sanguínea, ECG, estado neurológico y visual, niveles de glucosa en sangre, electrolitos (especialmente potasio), pruebas de función hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinación de proteínas plasmáticas. Si se identifican cambios clínicamente relevantes, se debe considerar un ajuste del régimen inmunosupresor.

Se han observado errores de medicación, incluida la sustitución involuntaria, no intencionada o no supervisada de las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o prolongada. Esto ha llevado a eventos adversos graves, incluyendo rechazo del injerto u otros efectos secundarios que podrían ser una consecuencia de, bien sea, la sub o sobre-exposición a tacrolimus. Los pacientes deben ser mantenidos en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente, las modificaciones de la formulación o el régimen sólo deben llevarse a cabo bajo la estrecha supervisión de un especialista en trasplantes.

Las preparaciones vegetales que contengan hierba de San Juan (Hypericum perforatum) u otras preparaciones a base de hierbas deben evitarse cuando se toma tacrolimus debido al riesgo de interacciones que conducen a la disminución de las concentraciones en sangre de tacrolimus y disminución del efecto clínico de tacrolimus.

Dado que los niveles sanguíneos de tacrolimus pueden cambiar significativamente durante los episodios de diarrea, se recomienda la supervisión adicional de las concentraciones de tacrolimus, durante los episodios de diarrea.

Debe evitarse la administración combinada de ciclosporina y tacrolimus, y se debe tener cuidado cuando se administra tacrolimus a pacientes que han recibido previamente ciclosporina.

Se ha observado en raras ocasiones hipertrofia ventricular o hipertrofia del septum, reportados como miocardiopatías. La mayoría de los casos han sido reversibles y se produjeron principalmente en niños con concentraciones valle

de tacrolimus en sangre mucho más altas que los niveles máximos recomendados. Otros factores que se ha observado que aumentan el riesgo de estas condiciones clínicas incluyen enfermedades del corazón pre-existentes, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema.

Por lo tanto, deben ser controlados pacientes de alto riesgo, especialmente los niños pequeños y los que reciben un tratamiento inmunosupresor importante, utilizando procedimientos tales como ecocardiografía o ECG antes y después del trasplante (por ejemplo inicialmente, a los tres meses y luego a los 9-12 meses). Si se observaran alteraciones, se debe considerar reducir la dosis de tratamiento con tacrolimus, o un cambio de tratamiento a otro agente inmunosupresor. Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT, pero en este momento no hay evidencia sustancial de causa de Torsades de Pointes. Se debe tener precaución en pacientes con sospecha o diagnóstico de síndrome de QT largo congénito.

En algunos pacientes tratados con tacrolimus se ha reportado el desarrollo trastornos linfoproliferativos asociados a EBV. Los pacientes que cambiaron a tratamiento con tacrolimus no deben recibir tratamiento anti-linfocitico de forma concomitante. Se ha informado que los niños muy pequeños (<2 años), EBV-VCA-negativos tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos. Por lo tanto, en este grupo de pacientes, debe determinarse la serología EBV-VCA antes de iniciar el tratamiento con tacrolimus. Durante el tratamiento, se recomienda la monitorización cuidadosa con EBV-PCR. Un EBV-PCR positivo puede persistir durante meses y per se no es indicativo de enfermedad linfoproliferativa o linfoma.

Se ha informado que pacientes tratados con tacrolimus desarrollan síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES). Si los pacientes tratados con tacrolimus presentan síntomas que indican PRES como dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones y trastornos visuales, se debe realizar un estudio radiológico (por ej. RNM). Si se diagnostica PRES, se aconseja el control adecuado de la presión arterial y la suspensión inmediata de tacrolimus sistémico. La mayoría de los pacientes se recuperan por completo después de la adopción de medidas adecuadas.

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido el tacrolimus tienen un mayor riesgo de infecciones oportunistas (bacterianas, micóticas, virales y protozoarias). Entre estas condiciones se encuentran los virus BK asociados a nefropatía y virus JC asociados a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Estas infecciones se asocian a menudo a una elevada carga inmunosupresora total, y pueden llevar a condiciones graves o mortales que los

médicos deben tener en cuenta en pacientes con función renal deteriorada o síntomas neurológicos.

Se han reportado casos de aplasia pura de células rojas (APCR) en pacientes tratados con Tacrolimus. Todos los pacientes reportaron factores de riesgo para APCR tales como infección por parvovirus B19, enfermedades subyacentes o medicación concomitante asociada con APCR.

Al igual que con otros agentes inmunosupresores, debido al riesgo potencial de alteraciones malignas de la piel, debe limitarse la exposición a la luz del sol y la luz UV usando ropa de protección y el uso de un protector solar con factor de protección alto.

Al igual que con otros potentes agentes inmunosupresores, el riesgo de cáncer secundario es desconocido.
Debido a que tacrolimus contiene lactosa se debe tener especial cuidado en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

Dosificación y Grupo Etario: Posología y forma de administración

El tratamiento con tacrolimus requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente calificado y equipado. El medicamento sólo debe ser prescrito y los cambios en la terapia inmunosupresora iniciados, por médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y en el manejo de pacientes trasplantados.

El cambio involuntario, no intencionado o no supervisado de las formulaciones de liberación inmediata o de liberación prolongada de tacrolimus, no es seguro. Esto puede conducir a un rechazo del injerto o a mayor incidencia de efectos secundarios, incluyendo la sub o sobre inmunosupresión, debido a las diferencias clínicamente relevantes en la exposición sistémica a tacrolimus. Los pacientes deben ser mantenidos en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente, modificaciones de la formulación o el régimen sólo deben llevarse a cabo bajo la estricta supervisión de un especialista en trasplantes. Después de la conversión a cualquier alternativa de formulación, se debe realizar un monitoreo del medicamento y se deben realizar los ajustes de dosis para asegurar que la exposición sistémica a tacrolimus se mantiene.

Consideraciones generales

La dosis inicial recomendada que se presenta a continuación tiene la intención de actuar únicamente como una guía. La dosis de tacrolimus debe basarse

principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerancia de cada paciente individualmente con la ayuda del monitoreo de niveles sanguíneos. Si son aparentes los signos clínicos de rechazo, se debe considerar la modificación del régimen inmunosupresor.

Tacrolimus puede administrarse por vía intravenosa u oral. En general, la dosificación puede iniciarse por vía oral, si es necesario, mediante la administración de contenido de la cápsula suspendido en agua, a través de una sonda nasogástrica.

Tacrolimus se administra habitualmente en combinación con otros agentes inmunosupresores en el primer período post-operatorio. La dosis de tacrolimus puede variar dependiendo del régimen inmunosupresor elegido.

Método de Administración

Se recomienda que la dosis oral diaria se administre en dos tomas (por ejemplo, mañana y tarde). Las cápsulas deben ser tomadas inmediatamente después de sacarlas del blíster. Los pacientes deben ser advertidos de no tragar el desecante. Las cápsulas deben tragarse con líquido (preferentemente agua).

Las cápsulas deben administrarse generalmente con el estómago vacío o al menos 1 hora antes o de 2 a 3 horas después de una comida, para obtener la máxima absorción.

Duración de la dosis

Para suprimir el rechazo del injerto se debe mantener la inmunosupresión, por lo tanto no se puede dar un límite a la duración del tratamiento oral.

Recomendaciones de dosis - Trasplante hepático
Profilaxis de rechazo de trasplante – adultos

El tratamiento oral con tacrolimus debe comenzar a 0,10 hasta 0,20 mg / kg / día dividida en dos tomas (por ejemplo, mañana y tarde). La administración debe iniciarse aproximadamente 12 horas después de la finalización de la cirugía.

Si la dosis no se puede administrar por vía oral, como resultado de la condición clínica del paciente, se debe iniciar el tratamiento intravenoso de 0,01 a 0,05 mg / kg / día como una infusión continua de 24 horas.

Profilaxis de rechazo de trasplante – niños

Debe administrarse una dosis inicial de 0,30 mg / kg / día dividida en dos tomas (por ejemplo, mañana y tarde). Si el estado clínico del paciente impide la administración oral debe administrarse una dosis intravenosa inicial de 0,05 mg / kg / día como una infusión continua de 24 horas.
Ajuste de dosis en el periodo post trasplante para niños y adultos

Durante el periodo post-trasplante la dosis de tacrolimus generalmente se reduce. Es posible en algunos casos retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una monoterapia con tacrolimus. La mejora en la condición del paciente después del trasplante puede alterar la farmacocinética de tacrolimus y puede hacer necesarios ajustes de dosis posteriores.

Tratamiento del rechazo - adultos y niños
Se han utilizado mayores dosis de tacrolimus, tratamiento suplementario con corticosteroides e introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono-/policlonales para tratar los episodios de rechazo. Si aparecen signos de toxicidad (por ejemplo, exacerbación de reacciones adversas, puede ser necesario reducir la dosis de tacrolimus.

Para la conversión a tacrolimus, el tratamiento debe comenzar con la dosis inicial recomendada en la inmunosupresión primaria.

Dosis recomendadas - Trasplante de riñón
Profilaxis del rechazo del trasplante - adultos

La terapia oral de tacrolimus debe comenzar con 0,20 hasta 0,30 mg / kg / día dividida en dos tomas (por ejemplo, mañana y tarde). La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas siguientes a la finalización de la cirugía.
Si la dosis no se puede administrar por vía oral, como resultado de la condición clínica del paciente, se debe iniciar tratamiento intravenoso con 0,05 a 0,10 mg / kg / día como una infusión continua de 24 horas.

Profilaxis del rechazo del trasplante – Niños

Debe administrarse una dosis oral inicial de 0.30mg/kg/día en dos tomas (por ejemplo, mañana y tarde). Si el estado clínico del paciente impide la administración oral debe administrarse una dosis intravenosa inicial de 0,075-0,100 mg / kg / día como una infusión continua de 24 horas.

Ajuste de dosis durante el periodo post-trasplante en adultos y niños

La dosis de tacrolimus se reduce generalmente durante el periodo post-trasplante. Es posible en algunos casos retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una terapia dual basada en tacrolimus. La mejora en la condición del paciente después del trasplante puede alterar la farmacocinética de tacrolimus y puede hacer necesarios ajustes de dosis posteriores.

Tratamiento del rechazo - adultos y niños

Se han utilizado mayores dosis de tacrolimus, tratamiento suplementario con corticosteroides e introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono-/policlonales para tratar los episodios de rechazo. Si aparecen signos de toxicidad (por ejemplo, exacerbación de reacciones adversas, puede ser necesario reducir la dosis de tacrolimus.

Para la conversión a tacrolimus, el tratamiento debe comenzar con la dosis inicial recomendada en la inmunosupresión primaria.

Dosis recomendadas - Trasplante de Corazón

Profilaxis del rechazo del trasplante – adultos
Tacrolimus puede ser utilizado con inducción de anticuerpos (permitiendo un comienzo retrasado de la terapia con tacrolimus) o, alternativamente, en pacientes clínicamente estables sin inducción con anticuerpos.

Tras la inducción con anticuerpos, se debe comenzar el tratamiento oral con tacrolimus a una dosis de 0,075 mg / kg / día, dividida en dos tomas (por ejemplo, mañana y tarde). La administración debe iniciarse dentro de los 5 días después de la finalización de la cirugía tan pronto como la situación clínica del paciente se haya estabilizado. Si la dosis no se puede administrar por vía oral, como resultado de la condición clínica del paciente, se debe iniciar tratamiento intravenoso de 0,01 a 0,02 mg / kg / día en infusión continua de 24 horas.

Fue publicada una estrategia alternativa donde se administró tacrolimus oral dentro de las 12 horas posteriores al trasplante. Este enfoque se ha reservado para los pacientes sin disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción renal). En ese caso, se utiliza una dosis inicial de tacrolimus oral de 2 a 4 mg por día en combinación con micofenolato de mofetilo y corticosteroides, o en combinación con sirolimus y corticosteroides.

Profilaxis del rechazo del trasplante – Niños

Tacrolimus se ha utilizado con o sin inducción con anticuerpos en trasplante de corazón pediátrico.

En los pacientes sin inducción con anticuerpos, si el tratamiento con tacrolimus se inicia por vía intravenosa, la dosis inicial recomendada es de 0,03 a 0,05 mg / kg / día en infusión continua de 24 horas encaminada a conseguir concentraciones de tacrolimus en sangre total de 15 a 25 ng / ml. Los pacientes deben pasar a la terapia oral tan pronto como sea clínicamente posible. La primera dosis de tratamiento oral debe ser 0,30 mg / kg / día a partir de 8 a 12 horas después de descontinuar la terapia intravenosa.

Tras la inducción con anticuerpos, si se inicia por vía oral el tratamiento con tacrolimus, la dosis inicial recomendada es de 0,10 a 0,30 mg / kg / día, dividida en dos tomas (por ejemplo, mañana y tarde).

Ajuste de dosis durante el periodo post-trasplante en adultos y niños

La dosis de tacrolimus se reduce generalmente durante el periodo post-trasplante. La mejora en la condición del paciente después del trasplante puede alterar la farmacocinética de tacrolimus y puede hacer necesarios ajustes de dosis posteriores.

Tratamiento del rechazo - adultos y niños

Se han utilizado mayores dosis de tacrolimus, tratamiento suplementario con corticosteroides e introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono-/policlonales para tratar los episodios de rechazo.

En pacientes adultos convertidos a tacrolimus, la dosis oral inicial de 0,15 mg / kg / día debe administrarse en dos tomas (por ejemplo, mañana y tarde).

En los pacientes pediátricos convertidos a tacrolimus, debe administrarse una dosis oral inicial de 0,20 - 0,30 mg / kg / día en dos tomas (por ejemplo, mañana y tarde).

Dosis recomendadas - Tratamiento del rechazo, otros aloinjertos

Las recomendaciones de dosis para trasplante de pulmón, páncreas e intestino se basan en datos limitados de ensayos clínicos prospectivos. En los pacientes trasplantados de pulmón se ha utilizado Tacrolimus en una dosis oral inicial de 0,10 - 0,15 mg / kg / día, en pacientes con trasplante pancreático a una dosis oral inicial de 0,2 mg / kg / día y en trasplante intestinal a una dosis oral inicial de 0,3 mg / kg / día.

Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática
Puede ser necesaria la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática severa, con el fin de mantener los niveles valle en sangre dentro de los límites recomendados.

Pacientes con insuficiencia renal
Ya que la farmacocinética de tacrolimus no se ve afectada por la función renal, no debería ser requerido un ajuste de dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico de tacrolimus se recomienda una cuidadosa monitorización de la función renal (incluyendo concentración de creatinina sérica seriada, cálculo de la depuración de creatinina y vigilancia de la producción de orina).

Pacientes pediátricos
En general, los pacientes pediátricos requieren dosis 1 ½ - 2 veces más alta que la dosis de los adultos para alcanzar niveles similares en sangre.

Pacientes ancianos
No hay evidencia disponible para indicar que la dosis debe ajustarse en pacientes de edad avanzada.

Conversión de ciclosporina

Se debe tener cuidado al convertir a los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a uno basado en tacrolimus. El tratamiento con tacrolimus debe iniciarse después de evaluar las concentraciones de ciclosporina en sangre y la condición clínica del paciente. Debe retrasarse la administración en la presencia de niveles elevados de ciclosporina en sangre. En la práctica, se ha iniciado tratamiento con tacrolimus 12 - 24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. El control de los niveles de ciclosporina en sangre debe continuarse después de la conversión ya que la eliminación de la ciclosporina puede verse afectada.

Recomendaciones de Objetivo de concentración valle en sangre total

La dosificación debe basarse principalmente en las valoraciones clínicas de rechazo y tolerancia de cada paciente individualmente.

Como ayuda para optimizar la dosis, están disponibles varias técnicas de inmunoensayo para determinar las concentraciones de tacrolimus en sangre total, incluido un inmunoensayo de micropartículas enzimáticas semi-

automatizado (MEIA). La comparación de las concentraciones de la literatura publicada y los valores individuales en la práctica clínica deben evaluarse con cuidado y conocimiento de los métodos de análisis utilizados. En la práctica clínica actual, los niveles en sangre total se determinan con métodos de inmunoensayo.

Los niveles valle en sangre de tacrolimus deben ser monitoreados durante el periodo post-trasplante. Cuando se administra por vía oral, los niveles valle en sangre deben analizarse aproximadamente 12 horas después de la dosis, justo antes de la próxima dosis. La frecuencia del monitoreo de niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. Debido a que tacrolimus es un medicamento de depuración baja, los ajustes del régimen de dosificación pueden tomar varios días antes que los cambios en los niveles de sangre sean evidentes. Los niveles valle en sangre deben ser controlados aproximadamente dos veces por semana durante el periodo inicial post-trasplante, y luego periódicamente durante la terapia de mantenimiento. Los niveles valle en sangre de tacrolimus también deben ser controlados después de un ajuste de la dosis, cambios en el régimen inmunosupresor, o después de la administración de sustancias que pueden alterar las concentraciones en sangre de tacrolimus.

El análisis de los ensayos clínicos indica que la mayoría de los pacientes pueden ser controlados con éxito si los niveles valle en sangre se mantienen por debajo de 20 ng / ml. Es necesario tener en cuenta la situación clínica del paciente al interpretar los niveles en sangre total.

En la práctica clínica, los niveles valle en sangre por lo general han estado en el rango de 5 a 20 ng / ml en pacientes receptores de trasplante hepático y 10 a 20 ng / ml pacientes de trasplante de riñón y de corazón en el periodo inicial post-trasplante. Posteriormente, durante la terapia de mantenimiento, las concentraciones en sangre por lo general han estado en el rango de 5 a 15 ng / ml en los receptores de trasplante de hígado, riñón y corazón.

Vía de administración: Oral.

Interacciones:
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones metabólicas
El Tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza a través del CYP3A4. También hay evidencia de metabolismo gastrointestinal a través del CYP3A4 en la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o remedios a base de hierbas conocidas por inhibir o inducir CYP3A4 puede afectar al

metabolismo de tacrolimus y, por consiguiente aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus.

Por lo tanto, se recomienda vigilar los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se utilicen de forma concomitante las sustancias que tienen el potencial de alterar el metabolismo de CYP3A y ajustar la dosis de tacrolimus en su caso con el fin de mantener una exposición similar de tacrolimus.

Inhibidores del metabolismo
Clínicamente se ha demostrado que las siguientes sustancias aumentan los niveles sanguíneos de tacrolimus:

Se han observado interacciones fuertes con agentes antifúngicos como ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico macrólido eritromicina o inhibidores de la proteasa para VIH (ritonavir). El uso concomitante de estas sustancias puede requerir menores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes.

Se han observado interacciones más débiles con clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipino, nicardipino, diltiazem, verapamilo, danazol, etinilestradiol, omeprazol y nefazodona.

In vitro se ha demostrado que las siguientes sustancias son inhibidores potenciales del metabolismo de Tacrolimus: Bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefitoína, miconazol, midazolam, noretisterona, nilvadipina, quinidina, tamoxifeno, troleandomicina.

Se ha reportado que el jugo de pomelo aumenta el nivel sanguíneo de tacrolimus, y por lo tanto debe ser evitado.

El Lansoprazol y la ciclosporina pueden inhibir potencialmente el metabolismo de tacrolimus mediado por CYP3A4, y por lo tanto aumentar las concentraciones en sangre de tacrolimus.

Inductores del metabolismo

Clínicamente las siguientes sustancias han demostrado disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus:

Se han observado interacciones fuertes con rifampicina, fenitoína o Hierba de San Juan (Hypericum perforatum) que pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en casi todos los pacientes. Se han observado interacciones clínicamente significativas también con fenobarbital. Las dosis de

mantenimiento de corticosteroides han demostrado reducir los niveles sanguíneos de tacrolimus.

Las dosis elevadas de prednisona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo pueden aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus.

La carbamazepina, metamizol e isoniazida tienen el potencial de disminuir las concentraciones de tacrolimus.

Efecto de tacrolimus sobre el metabolismo de otros medicamentos
Tacrolimus es un conocido inhibidor de CYP3A4, por lo tanto el uso concomitante con medicamentos que se metabolizan por el CYP3A4 puede afectar al metabolismo de dichos medicamentos.

La vida media de la ciclosporina se prolonga cuando se administra concomitantemente con tacrolimus. Además, pueden ocurrir efectos nefrotóxicos sinérgicos o aditivos. Por estas razones, no se recomienda la administración conjunta de ciclosporina y tacrolimus, y se debe tener cuidado cuando se administra tacrolimus a pacientes que han recibido previamente ciclosporina.

Se ha demostrado que tacrolimus aumenta el nivel sanguíneo de fenitoína.
Debido a que tacrolimus puede reducir la depuración de los anticonceptivos basados en esteroides y producir un incremento a la exposición hormonal, debe tenerse especial precaución cuando se decidan los métodos anticonceptivos.

Hay disponible un conocimiento limitado de las interacciones entre tacrolimus y las estatinas. Los datos disponibles sugieren que la farmacocinética de las estatinas no se modifica por la administración concomitante de tacrolimus.

Los datos en animales han mostrado que tacrolimus puede disminuir potencialmente la depuración y aumentar la vida media de pentobarbital y fenazona.

Otras interacciones que han producido efectos clínicos perjudiciales

El uso simultáneo de tacrolimus con medicamentos con conocidos efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede aumentar estos efectos (por ejemplo, aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, sulfametoxazol + trimetoprima, AINEs, ganciclovir o aciclovir).

Se ha observado aumento de la nefrotoxicidad tras la administración de anfotericina B e ibuprofeno junto con tacrolimus.

Ya que el tratamiento con tacrolimus puede asociarse con hiperkalemia, o puede aumentar la hiperkalemia previa, se debe evitar la ingesta elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno o espironolactona).

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacunación y la vacunación durante el tratamiento con tacrolimus puede ser menos eficaz. El uso de vacunas vivas atenuadas debe ser evitado.

Consideraciones de unión a proteínas
Tacrolimus se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Deben ser consideradas posibles interacciones con otros medicamentos que tienen una alta afinidad por las proteínas plasmáticas (por ejemplo, AINEs, anticoagulantes orales o antidiabéticos orales).

Efectos Adversos:
Efectos indeseables (frecuencia y gravedad)
El perfil de reacciones adversas asociado con agentes inmunosupresores es a menudo difícil de establecer debido a la enfermedad subyacente y el uso simultáneo de varios medicamentos.

Muchas de las reacciones adversas a los medicamentos indicados a continuación son reversibles y / o responden a la reducción de la dosis. La administración oral parece estar asociada con una menor incidencia de reacciones adversas en comparación con la administración intravenosa. Las reacciones adversas se enumeran a continuación en orden descendente según su frecuencia de aparición: Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1, 000, <1/100); poco frecuente (>1 / 10000, <1/1, 000) y muy raras (<1/10, 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos cardíacos

| | |
|---|---|
| Comunes | : Alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, taquicardia |
| Poco frecuentes | : Arritmias ventriculares y paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones, investigación de ECG anormal, investigación de frecuencia cardiaca y pulso anormal. |
| Raras | : Derrame pericárdico |

Muy raros : Ecocardiograma anormal

Desórdenes de la sangre y del sistema linfático
Comunes: Anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, análisis anormal de glóbulos rojos.
Poco frecuentes: Coagulopatías, Análisis de coagulación y sangrado anormal, pancitopenia, neutropenia
Raras: Púrpura trombótica trombocitopénica, hipoprotrombinemia
No conocida: Aplasia pura de células rojas, Agranulocitosis y anemia hemolítica

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Temblores, cefalea
Comunes: Convulsiones, trastornos de la conciencia, parestesias y disestesias, neuropatías periféricas, mareo, trastornos de la escritura, alteraciones del sistema nervioso
Poco frecuentes: Coma, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, parálisis y paresias, encefalopatía, anormalidades del habla y del lenguaje, amnesia
Raros: Hipertonía
Muy raras: Miastenia

Trastornos oculares
Comunes: Visión borrosa, fotofobia, alteraciones oculares
Poco frecuentes: Cataratas
Raras: Ceguera

Trastornos auditivos y laberínticos
Comunes: Tinitus
Poco frecuentes: Hipoacusia
Raras: Sordera neurosensorial
Muy raras: Problemas de audición

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Comunes: Disnea, trastornos del parénquima pulmonar, derrame pleural, faringitis, tos, congestión nasal e inflamaciones
Poco frecuentes: Falla respiratoria, desórdenes del tracto respiratorio, asma
Raros: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: Diarrea, náuseas
Comunes: Enfermedades inflamatorias gastrointestinales, úlceras y perforación gastrointestinal, hemorragias gastrointestinales, estomatitis y ulceración, ascitis, vómito, dolores gastrointestinales y abdominales, signos y síntomas

dispépticos, estreñimiento, flatulencia, hinchazón y distensión, deposiciones blandas, signos y síntomas gastrointestinales
Poco frecuentes: Íleo paralítico, peritonitis, pancreatitis aguda y crónica, aumento de amilasa sanguínea, enfermedad de reflujo gastroesofágico, alteración del vaciamiento gástrico
Raros: Subíleo, pseudoquiste pancreático

Trastornos renales y urinarios
Muy frecuentes: Deterioro renal
Comunes: Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteraciones urinarias, síntomas de vejiga y uretra
Poco frecuentes: Anuria, síndrome hemolítico urémico
Muy raro: Nefropatía, cistitis hemorrágica

Desórdenes de piel y tejido subcutáneo
Comunes: Prurito, rash, alopecia, acné, aumento de la sudoración
Poco frecuentes: Dermatitis, fotosensibilidad
Raros: Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
Muy raros: síndrome de Stevens Johnson

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo
Frecuentes: Artralgia, calambres musculares, dolor en las extremidades, dolor de espalda.
Poco frecuentes: Trastornos de las articulaciones.

Trastornos endocrinos
Raros: Hirsutismo

Trastornos metabólicos y nutricionales
Muy comunes: Condiciones de hiperglicemia, diabetes mellitus, hiperpotasemia
Comunes: Hipomagenesemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, disminución del apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otros trastornos electrolíticos.
Poco frecuentes: Deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglucemia

Infecciones e infestaciones
Como es bien conocido con otros potentes agentes inmunosupresores, los pacientes tratados con tacrolimus tienen frecuentemente un elevado riesgo de infecciones (virales, bacterianas, fúngicas, protozoarias). El curso de

infecciones pre-existentes puede agravarse. Puede ocurrir tanto infecciones generalizadas como localizadas.

Han sido reportados casos de nefropatía asociada a virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido el tacrolimus.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos
Comunes: Disfunción primaria del injerto
Se han observado errores de medicación, incluida la sustitución accidental, no intencionada o no supervisada de las formulaciones de tacrolimus de acción inmediata o de liberación prolongada. Se ha informado un número de casos asociados de rechazo al trasplante (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)
Los pacientes tratados con inmunosupresores tienen mayor riesgo de desarrollar tumores malignos. Han sido reportadas neoplasias tanto benignas como malignas, incluyendo trastornos linfoproliferativos asociados a EBV y malignidades de la piel en asociación con el tratamiento con tacrolimus.

Trastornos vasculares
Muy comunes: Hipertensión
Comunes: Hemorragias, eventos tromboembólicos e isquémicos, trastornos vasculares periféricos, trastornos vasculares hipotensores
Poco frecuentes: Infarto, trombosis venosa profunda de las extremidades, shock

Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración
Comunes: Condiciones asténicas, alteraciones febriles, edema, dolor y malestar, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso, percepción de la temperatura corporal alterada
Poco frecuentes: Falla multiorgánica, enfermedad similar a la gripe, intolerancia a la temperatura, sensación de presión en el pecho, nerviosismo, sentirse anormal, incremento en deshidrogenasa láctica sanguínea, disminución de peso
Raras: Sed, caída, opresión en el pecho, disminución de la movilidad, úlcera
Muy raros: Incremento del tejido graso

Trastornos del sistema inmunológico
Se han observado reacciones alérgicas y anafilactoides en pacientes tratados con tacrolimus.

Trastornos hepatobiliares
Comunes: Alteraciones de la función y las enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daño hepatocelular y hepatitis, colangitis
Raros: Trombosis arterial hepática, enfermedad hepática veno oclusiva
Muy raras: Insuficiencia hepática, estenosis del conducto biliar

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Poco frecuentes: Dismenorrea y sangrado uterino

Trastornos psiquiátricos:
Muy frecuentes: Insomnio
Frecuentes: Síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, humor deprimido, trastornos del estado de ánimo y alteraciones, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales
Poco frecuentes: Trastorno psicótico

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora 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 como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia.**

### 3.2.18. MAVCIEN® XR 500 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20037707
Radicado : 12069971/2012122946
Fecha : 2012/08/24 – 2012/10/16
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 500 mg de metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuyo manejo con dieta y ejercicio

no produce un control glicémico adecuado. Puede ser utilizado en monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina.

Contraindicaciones:
Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a la Metformina. Cetoacidosis diabética o precoma diabético. Insuficiencia renal (nivel de creatinina sérico > 135 mcmol/L en hombres y > 110 mcmol/L en mujeres). Deshidratación, infecciones severas. Hipersensibilidad al paclitaxel u otros medicamentos que contengan aceite de castor polioxietilado, embarazo, lactancia, pacientes con neutropenia con menos de 1500 células/$mm^3$, en pacientes con trastornos de conducción cardíaca. Antes del tratamiento las pacientes deben ser premedicadas con corticosteroides y antihistamínicos se requieren evaluaciones hematológicas periódicas.

Dosificación y Grupo Etario:
Monoterapia y politerapia con otros antidiabéticos orales:

- La dosis inicial usual es una tableta de clorhidrato de metformina de liberación prolongada 500 mg una vez al día.
- Después de 10 a 15 días la dosis se debe ajustar con base en las mediciones de la glucosa sanguínea. El aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis recomendada es 4 tabletas de clorhidrato de metformina de liberación prolongada 500 mg diarios.
- Los aumentos de la dosis se deben realizar en incrementos de 500 mg cada 10-15 días hasta máximo 2000 mg una vez al día con la cena. Si el control glicémico no se logra con 2000 mg una vez al día se deberá considerar la dosis de 1000 mg dos veces al día, ambas dosis suministradas con alimento. Si aún no se logra el control glicémico, los pacientes se pueden cambiar a Metformina tabletas estándar hasta una dosis máxima de 3000 mg diarios.
- En pacientes ya tratados con Metformina tabletas, la dosis inicial de clorhidrato de metformina de liberación prolongada debe ser equivalente a la dosis diaria de Metformina tabletas de liberación inmediata. En pacientes tratados con metformina a dosis superiores a 2000 mg diarios, no se recomienda cambiar a clorhidrato de metformina de liberación prolongada.
- Si se está cambiando desde otro antidiabético oral: Interrumpa el otro medicamento e inicie clorhidrato de metformina de liberación prolongada a la dosis antes indicada.

Politerapia con insulina:
La metformina y la insulina se pueden utilizar como politerapia para lograr mejor control de la glucosa sanguínea. La dosis inicial usual de clorhidrato de

metformina de liberación prolongada es una tableta de 500 mg una vez al día y la dosis de insulina se ajusta con base en las mediciones de la glucosa sanguínea.

Ancianos: Debido al posible deterioro de la función renal en los ancianos, la dosis de metformina se debe ajustar con base en la función renal. Es necesaria la evaluación periódica de la función renal.

Niños: Debido a que no se cuenta con datos para esta población, el clorhidrato de metformina de liberación prolongada no se debe utilizar en niños.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 29 de 2012 numeral 3.1.9.2, con el fin de continuar el proceso de aprobación de:

- Indicaciones.
- Contraindicaciones y Advertencias.
- Posología.
- Condición de venta.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, dado que el interesado respondió satisfactoriamente el requerimiento efectuado mediante Acta no. 29 de 2012 numeral 3.1.9.2, recomienda aceptar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia**

**Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 500 mg de metformina clorhidrato**

**Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada**

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

**Contraindicaciones:**
**Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a la Metformina. Cetoacidosis diabética o precoma diabético. Insuficiencia renal (nivel de creatinina sérico > 135 mcmol/L en hombres y > 110 mcmol/L en mujeres).**

**Deshidratación, infecciones severas. Hipersensibilidad al paclitaxel u otros medicamentos que contengan aceite de castor polioxietilado, embarazo, lactancia, pacientes con neutropenia con menos de 1500 células/mm$^3$, en pacientes con trastornos de conducción cardíaca. Antes del tratamiento las pacientes deben ser premedicadas con corticosteroides y antihistamínicos se requieren evaluaciones hematológicas periódicas.**

**Dosificación y Grupo Etario:**
**Monoterapia y politerapia con otros antidiabéticos orales:**

- **La dosis inicial usual es una tableta de clorhidrato de metformina de liberación prolongada 500 mg una vez al día.**
- **Después de 10 a 15 días la dosis se debe ajustar con base en las mediciones de la glucosa sanguínea. El aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis recomendada es 4 tabletas de clorhidrato de metformina de liberación prolongada 500 mg diarios.**
- **Los aumentos de la dosis se deben realizar en incrementos de 500 mg cada 10-15 días hasta máximo 2000 mg una vez al día con la cena. Si el control glicémico no se logra con 2000 mg una vez al día se deberá considerar la dosis de 1000 mg dos veces al día, ambas dosis suministradas con alimento. Si aún no se logra el control glicémico, los pacientes se pueden cambiar a Metformina tabletas estándar hasta una dosis máxima de 3000 mg diarios.**
- **En pacientes ya tratados con Metformina tabletas, la dosis inicial de clorhidrato de metformina de liberación prolongada debe ser equivalente a la dosis diaria de Metformina tabletas de liberación inmediata. En pacientes tratados con metformina a dosis superiores a 2000 mg diarios, no se recomienda cambiar a clorhidrato de metformina de liberación prolongada.**
- **Si se está cambiando desde otro antidiabético oral: Interrumpa el otro medicamento e inicie clorhidrato de metformina de liberación prolongada a la dosis antes indicada.**

**Politerapia con insulina:**
**La metformina y la insulina se pueden utilizar como politerapia para lograr mejor control de la glucosa sanguínea. La dosis inicial usual de clorhidrato de metformina de liberación prolongada es una tableta de 500 mg una vez al día y la dosis de insulina se ajusta con base en las mediciones de la glucosa sanguínea.**

**Ancianos: Debido al posible deterioro de la función renal en los ancianos, la dosis de metformina se debe ajustar con base en la función renal. Es necesaria la evaluación periódica de la función renal.**

**Niños: Debido a que no se cuenta con datos para esta población, el clorhidrato de metformina de liberación prolongada no se debe utilizar en niños.**

**Condición de Venta: Con fórmula facultativa.**

## 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

### 3.3.1. ATACAND PLUS 16/12,5 mg. TABLETAS

Expediente : 19930255
Radicado : 12061523
Fecha : 2012/07/26
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta contiene Candesartan Cilexetil 16 mg / Hidroclorotiazida 12.5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Manejo de pacientes hipertensos cuando la monoterapia no es suficiente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del producto. Embarazo lactancia. Insuficiencia renal severa o hepática severa. Hipopotasemia, hipercalcemia y otros desórdenes hidroelectrolíticos.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones.
- Información para prescribir Clave: 2-2012, Fecha de revisión del texto Septiembre de 2011.

Nuevas Indicaciones: Hipertensión idiopática, cuando no resulta suficiente una monoterapia con el candesartán cilexetilo o la hidroclorotiazida.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos de Atacand Plus®, a cualquiera de los excipientes o a los derivados de la sulfonamida (la hidroclorotiazida es un derivado de la sulfonamida).

Embarazo y lactancia.

Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min/1.73 $m^2$ de superficie corporal). Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

Hipopotasemia e hipercalcemia refractarias.

Gota.

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

- **La modificación de Indicaciones.**
- **La modificación de Contraindicaciones.**
- **La Información para prescribir Clave: 2-2012, Fecha de revisión del texto Septiembre de 2011.**

**Nuevas Indicaciones: Hipertensión idiopática, cuando no resulta suficiente una monoterapia con el candesartán cilexetilo o la hidroclorotiazida.**

**Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos de Atacand Plus®, a cualquiera de los excipientes o a los derivados de la sulfonamida (la hidroclorotiazida es un derivado de la sulfonamida).**

**Embarazo y lactancia.**

**Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min/1.73 $m^2$ de superficie corporal). Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.**

**Hipopotasemia e hipercalcemia refractarias.**

**Gota.**

### 3.3.2. DOLOFLEX GEL TÓPICO

Expediente : 20015666
Radicado : 12061549
Fecha : 2012/07/26
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada 100 g de gel contienen 1 g de diclofenaco sódico.

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Tratamiento sintomático del dolor secundario a traumatismos leves a moderados.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al diclofenaco o a sus excipientes.
Bronco espasmos, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
Reacciones adversas al ácido acetil salicílico o AINE.
Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica.
Disfunción hepática severa.
Niños menores de 12 años.
No debe aplicarse sobre la piel escoriada o eczematosa.

Advertencias: Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml / min.).
Insuficiencia hepática moderada.
El uso concomitante del ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
Hipersensibilidad al propilenglicol, alcohol isopropílico.

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.
- Instrucciones de uso versión PI V3 julio 2012 GDS V2.
- Información para prescribir versión PI V3 julio 2012 GDS V2.

Nuevas Indicaciones: Alivio sintomático local de dolores musculares, dolores articulaciones, y de la inflamación.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al diclofenaco, o a sus excipientes.
- Historia de reacciones de hipersensibilidad (ejemplo asma, Broncoespasmo, rinitis, urticaria, pólipos nasales) en respuesta al ácido acetil salicílico o AINEs; o edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico u otros AINEs
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica
- Disfunción hepática severa

Evitar el uso concomitante con otros AINEs, el ácido acetil salicílico u otros medicamentos que contienen diclofenaco, sean administrados por vía tópica o sistémica; ya que puede aumentarse la incidencia de efectos sistémicos.

Precauciones y Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave (depuración de Creatinina <30 mL/min.).
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concominante del ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- No aplicar Doloflex en piel enferma o con heridas abiertas o en piel con eczema.
- No utilizar el producto con vendas oclusivas ni cubrir el área tratada con vendas o gasas.
- Evite el contacto con los ojos y membranas mucosas – nariz y boca.
- No lo use sobre áreas grandes de la piel.
- La probabilidad de ocurrencia de efectos secundarios a nivel sistémico por la aplicación tópica de diclofenaco es baja comparada con la frecuencia presentada en pacientes que usan diclofenaco a nivel oral; sin embargo, pueden presentarse efectos secundarios sistémicos cuando se aplica a grandes superficies cutáneas y por periodos prolongados.
- Evite la exposición del área tratada a la luz del sol o lámparas solares para reducir el riesgo de fotosensibilidad.
- No usar simultáneamente con otros productos (incluyendo medicamentos tópicos, cremas solares, lociones, hidratantes y cosméticos) en el mismo sitio de piel.

- Usar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad o insuficiencia renal o hepática, estos pacientes deben consultar al médico antes de usar el producto. Ha habido reportes de hepatitis con el uso tópico de diclofenaco.
- Suspenda el uso del producto si se desarrolla rash.
- Puede producir broncoespasmo en pacientes que sufren de asma bronquial o enfermedades alérgicas.
- Prestar especial atención y consultar al médico antes de usar el producto si: a) Está embarazada o esta lactando. b) Tiene asma o sufre de alergias. c) Tiene o ha tenido enfermedad del hígado o de los riñones. Ha habido reportes de hepatitis con el uso de diclofenaco tópico. d) Tiene o ha tenido úlcera péptica, perforación o sangrado de estómago. Existe la posibilidad de sangrado o perforación de úlcera.
- Los AINES pueden asociarse con un incremento de riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares serios, infarto del miocardio y accidentes cerebrovasculares que pueden ser fatales. Este riesgo puede aumentar por altas dosis o por la prolongación del tratamiento.
- Este producto contiene propilenglicol, que puede producir irritación localizada en la piel.
- Este producto debe ser usado para aliviar los síntomas durante el menor tiempo necesario.
- Si los síntomas no mejoran o empeoran, suspender el uso y consultar al médico.
- Manténgase lejos del alcance de los niños.
- No use si el tubo ha sido abierto o está roto.

A fin de poner en términos comprensibles para el usuario del Medicamento se plantea el texto para incluir en el material de empaque respecto a:

Interacciones: Antes de consumir el medicamento, asegúrese de consultar al médico si está tomando cualquier medicamento ya sea de prescripción o de venta sin fórmula médica.

Reacciones Adversas:
Cuando use el producto, podría presentar enrojecimiento, inflamación o irritación de la piel en el sito de aplicación.
Suspenda el uso del producto y consulte inmediatamente a su médico si usted:
a) Presenta una reacción alérgica como rash y picazón generalizada, algunas veces con problemas respiratorios o inflamación de labios, garganta y cara.
b) Los síntomas del asma empeoran.
c) Presenta rash generalizado en la piel o descamación o úlceras en la boca.
d) Presenta reacciones en la piel por exposición a la luz del sol.

Sobredosis:
Si usted ingirió vial oral el producto, consulte al médico inmediatamente

**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.**
- **Las Instrucciones de uso versión PI V3 julio 2012 GDS V2.**
- **La Información para prescribir versión PI V3 julio 2012 GDS V2.**

**Nuevas Indicaciones: Alivio sintomático local de dolores musculares, dolores articulaciones, y de la inflamación.**

**Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:**

**Contraindicaciones:**

- **Hipersensibilidad al diclofenaco, o a sus excipientes.**
- **Historia de reacciones de hipersensibilidad (ejemplo asma, Broncoespasmo, rinitis, urticaria, pólipos nasales) en respuesta al ácido acetil salicílico o AINEs; o edema angioneurótico.**
- **Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico u otros AINEs**
- **Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica**
- **Disfunción hepática severa**

**Evitar el uso concomitante con otros AINEs, el ácido acetil salicílico u otros medicamentos que contienen diclofenaco, sean administrados por vía tópica o sistémica; ya que puede aumentarse la incidencia de efectos sistémicos.**

**Precauciones y Advertencias:**

- **Tercer trimestre de embarazo y lactancia.**
- **Insuficiencia renal grave (depuración de Creatinina <30 mL/min.).**
- **Insuficiencia hepática moderada.**
- **Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.**

- **El uso concominante del ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.**
- **No aplicar Doloflex en piel enferma o con heridas abiertas o en piel con eczema.**
- **No utilizar el producto con vendas oclusivas ni cubrir el área tratada con vendas o gasas.**
- **Evite el contacto con los ojos y membranas mucosas – nariz y boca.**
- **No lo use sobre áreas grandes de la piel.**
- **La probabilidad de ocurrencia de efectos secundarios a nivel sistémico por la aplicación tópica de diclofenaco es baja comparada con la frecuencia presentada en pacientes que usan diclofenaco a nivel oral; sin embargo, pueden presentarse efectos secundarios sistémicos cuando se aplica a grandes superficies cutáneas y por periodos prolongados.**
- **Evite la exposición del área tratada a la luz del sol o lámparas solares para reducir el riesgo de fotosensibilidad.**
- **No usar simultáneamente con otros productos (incluyendo medicamentos tópicos, cremas solares, lociones, hidratantes y cosméticos) en el mismo sitio de piel.**
- **Usar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad o insuficiencia renal o hepática, estos pacientes deben consultar al médico antes de usar el producto. Ha habido reportes de hepatitis con el uso tópico de diclofenaco.**
- **Suspenda el uso del producto si se desarrolla rash.**
- **Puede producir broncoespasmo en pacientes que sufren de asma bronquial o enfermedades alérgicas.**
- **Prestar especial atención y consultar al médico antes de usar el producto si: a) Está embarazada o esta lactando. b) Tiene asma o sufre de alergias. c) Tiene o ha tenido enfermedad del hígado o de los riñones. Ha habido reportes de hepatitis con el uso de diclofenaco tópico. d) Tiene o ha tenido úlcera péptica, perforación o sangrado de estómago. Existe la posibilidad de sangrado o perforación de úlcera.**
- **Los AINES pueden asociarse con un incremento de riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares serios, infarto del miocardio y accidentes cerebrovasculares que pueden ser fatales. Este riesgo puede aumentar por altas dosis o por la prolongación del tratamiento.**
- **Este producto contiene propilenglicol, que puede producir irritación localizada en la piel.**

- **Este producto debe ser usado para aliviar los síntomas durante el menor tiempo necesario.**
- **Si los síntomas no mejoran o empeoran, suspender el uso y consultar al médico.**
- **Manténgase lejos del alcance de los niños.**
- **No use si el tubo ha sido abierto o está roto.**

**A fin de poner en términos comprensibles para el usuario del Medicamento se plantea el texto para incluir en el material de empaque respecto a:**

**Interacciones: Antes de consumir el medicamento, asegúrese de consultar al médico si está tomando cualquier medicamento ya sea de prescripción o de venta sin fórmula médica.**

**Reacciones Adversas:**
**Cuando use el producto, podría presentar enrojecimiento, inflamación o irritación de la piel en el sito de aplicación.**
**Suspenda el uso del producto y consulte inmediatamente a su médico si usted:**

**a) Presenta una reacción alérgica como rash y picazón generalizada, algunas veces con problemas respiratorios o inflamación de labios, garganta y cara.**
**b) Los síntomas del asma empeoran.**
**c) Presenta rash generalizado en la piel o descamación o úlceras en la boca.**
**d) Presenta reacciones en la piel por exposición a la luz del sol.**

**Sobredosis:**
**Si usted ingirió vial oral el producto, consulte al médico inmediatamente**

### 3.3.3. WELLBUTRIN® XL 150 mg<br>WELLBUTRIN® XL 300 mg

Expediente : 19967275 / 19967276
Radicado : 12061692
Fecha : 2012/07/27
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene clorhidrato de bupropion 150 mg.
Cada tableta de liberación prolongada contiene clorhidrato de bupropion 300 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: La formulación Wellbutrin XL se indica en el tratamiento de episodios depresivos graves. Después de haber obtenido una respuesta satisfactoria, la continuación de la terapia con Wellbutrin XL resulta eficaz para prevenir una recidiva.

Contraindicaciones:
Wellbutrin XL cualquiera de los componentes de la preparación.
Wellbutrin XL se contraindica en los pacientes que sufren trastornos convulsivos.
Wellbutrin XL se contraindica en los pacientes sometidos a una suspensión abrupta de alcohol o sedantes.
Wellbutrin XL en tabletas contiene bupropion, por lo cual no debe administrarse a pacientes que actualmente se encuentren bajo tratamiento con cualquier otra preparación que contenga bupropion, ya que la incidencia de casos de convulsiones depende de la dosis.
Wellbutrin XL se contraindica en los pacientes que presentan un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa, ya que en esta población de pacientes se observó una mayor incidencia de casos de convulsiones cuando se administró una formulación de bupropion de liberación inmediata.
Se contraindica el uso concomitante de Wellbutrin XL con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la suspensión de la terapia con IMAOs irreversibles y la iniciación del tratamiento con Wellbutrin XL tabletas.

Precauciones y Advertencias:
Convulsiones: No se debe exceder la dosis recomendada de Wellbutrin XL, ya que el riesgo de sufrir convulsiones se asocia con la dosificación de bupropion. En los estudios clínicos, la incidencia general de los casos de convulsiones asociados con Wellbutrin XL, con dosis de hasta 450 mg/día, fue de aproximadamente 0.1 %. El riesgo de que se presenten convulsiones al usar bupropion parece asociarse fuertemente con la presencia de factores de riesgo predisponentes. Por tanto, Wellbutrin XL debe administrarse con extrema precaución en pacientes con uno o más factores predisponentes para un bajo umbral de convulsivo. Estos incluyen:

- Historial de traumatismos craneoencefálicos.

- Tumor en el sistema nervioso central (SNC).
- Historial de convulsiones.
- Administración concomitante de otros medicamentos que se sabe disminuyen el umbral de convulsiones.

Además, se debe tener precaución en aquellas circunstancias clínicas asociadas con un aumento en el riesgo de convulsiones. Estas incluyen: uso excesivo de alcohol o sedantes, diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina y el uso de estimulantes o productos anoréxicos.

Se debe suspender la terapia con Wellbutrin XL, y no volverse a iniciar, en aquellos pacientes que experimenten alguna convulsión durante el tratamiento.
Reacciones de hipersensibilidad

La terapia con Wellbutrin XL debe suspenderse inmediatamente si los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento. Los médicos deben estar conscientes de que los síntomas pueden persistir aún después de suspender la terapia con bupropion. Además, se debe proporcionar un tratamiento clínico, según sea el caso.

Insuficiencia hepática: El bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente. En comparación con voluntarios sanos, los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética del bupropion, pero hubo una mayor variabilidad en las concentraciones plasmáticas de bupropion entre los pacientes individuales. Por tanto, Wellbutrin XL debe emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática y, asimismo, deberá considerarse una reducción en la frecuencia de administración en los pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada.

Wellbutrin XL debe emplearse con extrema precaución en los pacientes con cirrosis hepática grave. Es necesario reducir la frecuencia de la administración en estos pacientes, ya que experimentan un aumento sustancial en las concentraciones máximas de bupropion, por lo que es probable que haya lugar a una mayor acumulación en estos pacientes.

Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes con insuficiencia hepática, con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o sus metabolitos.

Insuficiencia renal: El bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente y se excretan por la vía renal. Por tanto, el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal debe iniciarse a una dosis y frecuencia reducida, ya que el bupropion y sus metabolitos podrían experimentar un mayor grado de acumulación en estos pacientes. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o metabolitos.

Pacientes de edad avanzada: La experiencia clínica existente con bupropion no ha identificado diferencia alguna entre la tolerabilidad por los pacientes de edad avanzada y los demás pacientes adultos. Sin embargo, no es posible descartar que algunos individuos de edad avanzada tengan una mayor sensibilidad al bupropion. Por lo que es posible que se requiera reducir la frecuencia y la dosis de administración.

Niños y adolescentes <18 años de edad: El tratamiento con antidepresivos se asocia con un aumento en el comportamiento y pensamientos suicidas en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor, así como otros trastornos psiquiátricos,

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos con trastornos psiquiátricos Los pacientes deprimidos podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos, o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), o ambas cosas, independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que es posible que los pacientes no muestren alguna mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, deben ser vigilados estrechamente con el fin de determinar si hay agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento, o cuando se realicen cambios en la dosificación, ya sean aumentos o disminuciones. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación. Los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que presentan algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo cual deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento. Además, en un meta-análisis de estudios clínicos en los que se usaron antidepresivos, controlados con placebo, administrados a pacientes adultos con trastorno

depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos, se demostró un incremento en el riesgo de desarrollar comportamientos y pensamientos suicidas asociados con el uso de antidepresivos, en comparación con el placebo, en pacientes menores de 25 años de edad.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer vigilancia para determinar cualquier agravamiento de sus trastornos (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Es preciso reconocer que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos podría relacionarse tanto como con el estado de la enfermedad subyacente, como con la terapia medicamentosa.

Se debe considerar la realización de un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la terapia medicamentosa, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son graves, de aparición abrupta, o si no formaban parte de los síntomas que ya presentaba el paciente.

Síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo manía y trastorno bipolar: Se han reportado síntomas neuropsiquiátricos. En particular, se ha observado sintomatología psicótica y maníaca, principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas. Además, existe la posibilidad de que los pacientes experimenten un episodio depresivo grave como la presentación de trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se estableció en los estudios controlados) que al tratar un episodio de este tipo con algún agente antidepresivo solo, es posible que aumente la probabilidad de una precipitación de algún episodio mixto/maníaco en los pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. La limitada información clínica existente sobre el uso de bupropion en combinación con tranquilizantes en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, sugiere una tasa reducida de cambio a la fase maníaca. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Enfermedad cardiovascular: Existe poca experiencia clínica sobre el uso de bupropion para tratar la depresión en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se debe tener cuidado al emplear Wellbutrin XL en estos pacientes. Sin embargo, bupropion fue generalmente bien tolerado, en estudios

para cesación de tabaquismo realizados en pacientes con cardiopatía isquémica.

Tensión arterial: En un estudio realizado en sujetos no deprimidos (incluyendo tanto fumadores como no fumadores), que padecían hipertensión en Etapa I sin tratamiento, el bupropion no produjo efecto estadísticamente significativo en la tensión arterial. Sin embargo, se han recibido comunicaciones espontáneas de aumentos (en ocasiones graves) en la presión arterial; además, el uso concomitante de bupropion con algún Sistema Transdérmico de Nicotina podría ocasionar elevaciones en la tensión arterial.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, Advertencias y Precauciones
- Información para prescribir versión: GDS21/IPI 06 (27 Marzo 2012)

Nuevas indicaciones: La formulación Wellbutrin XL se indica en el tratamiento de episodios depresivos mayores. Después de haber obtenido una respuesta satisfactoria, la continuación de la terapia con Wellbutrin XL resulta eficaz para prevenir una recidiva.

Nuevas contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:

Contraindicaciones:
Wellbutrin XL se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad al bupropion, o a cualquiera de los componentes de la preparación.
Wellbutrin XL se contraindica en los pacientes que sufren trastornos convulsivos.
Wellbutrin XL se contraindica en los pacientes sometidos a una suspensión abrupta de alcohol o sedantes.
Wellbutrin XL en tabletas contiene bupropion, por lo cual no debe administrarse a pacientes que actualmente se encuentren bajo tratamiento con cualquier otra preparación que contenga bupropion, ya que la incidencia de casos de convulsiones depende de la dosis.
Wellbutrin XL se contraindica en los pacientes que presentan un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa, ya que en esta población de pacientes se observó una mayor incidencia de casos de convulsiones cuando se administró una formulación de bupropion de liberación inmediata.
Se contraindica el uso concomitante de Wellbutrin XL con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la

suspensión de la terapia con IMAOs irreversibles y la iniciación del tratamiento con Wellbutrin XL tabletas.

Advertencias y Precauciones
Convulsiones: No se debe exceder la dosis recomendada de Wellbutrin XL, ya que el riesgo de sufrir convulsiones se asocia con la dosificación de bupropion. En los estudios clínicos, la incidencia general de los casos de convulsiones asociados con Wellbutrin XL, con dosis de hasta 450 mg/día, fue de aproximadamente 0.1 %.

El riesgo de que se presenten convulsiones al usar bupropion parece asociarse fuertemente con la presencia de factores de riesgo predisponentes. Por tanto, Wellbutrin XL debe administrarse con extrema precaución en pacientes con uno o más factores predisponentes para un bajo umbral de convulsivo. Estos incluyen:

- Historial de traumatismos craneoencefálicos.
- Tumor en el sistema nervioso central (SNC).
- Historial de convulsiones.
- Administración concomitante de otros medicamentos que se sabe disminuyen el umbral de convulsiones.

Además, se debe tener precaución en aquellas circunstancias clínicas asociadas con un aumento en el riesgo de convulsiones. Estas incluyen: Uso excesivo de alcohol o sedantes, diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina y el uso de estimulantes o productos anoréxicos.

Se debe suspender la terapia con Wellbutrin XL, y no volverse a iniciar, en aquellos pacientes que experimenten alguna convulsión durante el tratamiento.
Reacciones de hipersensibilidad

La terapia con Wellbutrin XL debe suspenderse inmediatamente si los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento. Los médicos deben estar conscientes de que los síntomas pueden persistir aún después de suspender la terapia con bupropion. Además, se debe proporcionar un tratamiento clínico, según sea el caso.

Insuficiencia hepática
El bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente. En comparación con voluntarios sanos, los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética del bupropion, pero hubo una mayor variabilidad en las concentraciones

plasmáticas de bupropion entre los pacientes individuales. Por tanto, Wellbutrin XL debe emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática y, asimismo, deberá considerarse una reducción en la frecuencia de administración en los pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada.

Wellbutrin XL debe emplearse con extrema precaución en los pacientes con cirrosis hepática grave. Es necesario reducir la frecuencia de la administración en estos pacientes, ya que experimentan un aumento sustancial en las concentraciones máximas de bupropion, por lo que es probable que haya lugar a una mayor acumulación en estos pacientes.

Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes con insuficiencia hepática, con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o sus metabolitos.

Insuficiencia renal
El bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente y se excretan por la vía renal. Por tanto, el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal debe iniciarse a una dosis y frecuencia reducida, ya que el bupropion y sus metabolitos podrían experimentar un mayor grado de acumulación en estos pacientes. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o metabolitos.

Pacientes de edad avanzada
La experiencia clínica existente con bupropion no ha identificado diferencia alguna entre la tolerabilidad por los pacientes de edad avanzada y los demás pacientes adultos. Sin embargo, no es posible descartar que algunos individuos de edad avanzada tengan una mayor sensibilidad al bupropion, por lo que es posible que se requiera reducir la frecuencia y la dosis de administración.

Niños y adolescentes <18 años de edad
El tratamiento con antidepresivos se asocia con un aumento en el comportamiento y pensamientos suicidas en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor, así como otros trastornos psiquiátricos,

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos con trastornos psiquiátricos
Los pacientes deprimidos podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos, o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), o ambas cosas, independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se

presenta una remisión significativa. Debido a que es posible que los pacientes no muestren alguna mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, deben ser vigilados estrechamente con el fin de determinar si hay agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento, o cuando se realicen cambios en la dosificación, ya sean aumentos o disminuciones. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que presentan algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo cual deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.

Además, en un meta-análisis de estudios clínicos en los que se usaron antidepresivos, controlados con placebo, administrados a pacientes adultos con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos, se demostró un incremento en el riesgo de desarrollar comportamientos y pensamientos suicidas asociados con el uso de antidepresivos, en comparación con el placebo, en pacientes menores de 25 años de edad.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer vigilancia para determinar cualquier agravamiento de sus trastornos (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Es preciso reconocer que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos podría relacionarse tanto como con el estado de la enfermedad subyacente, como con la terapia medicamentosa.

Se debe considerar la realización de un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la terapia medicamentosa, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son graves, de aparición abrupta, o si no formaban parte de los síntomas que ya presentaba el paciente.

Síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo manía y trastorno bipolar
Se han reportado síntomas neuropsiquiátricos. En particular, se ha observado sintomatología psicótica y maníaca, principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas. Además, existe la posibilidad de

que los pacientes experimenten un episodio depresivo grave como la presentación de trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se estableció en los estudios controlados) que al tratar un episodio de este tipo con algún agente antidepresivo solo, es posible que aumente la probabilidad de una precipitación de algún episodio mixto/maníaco en los pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. La limitada información clínica existente sobre el uso de bupropion en combinación con tranquilizantes en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, sugiere una tasa reducida de cambio a la fase maníaca. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Enfermedad cardiovascular
Existe poca experiencia clínica sobre el uso de bupropion para tratar la depresión en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se debe tener cuidado al emplear Wellbutrin XL en estos pacientes. Sin embargo, bupropion fue generalmente bien tolerado, en estudios para cesación de tabaquismo realizados en pacientes con cardiopatía isquémica.

Tensión arterial
En un estudio realizado en sujetos no deprimidos (incluyendo tanto fumadores como no fumadores), que padecían hipertensión en Etapa I sin tratamiento, el bupropion no produjo efecto estadísticamente significativo en la tensión arterial. Sin embargo, se han recibido comunicaciones espontáneas de aumentos (en ocasiones graves) en la presión arterial; además, el uso concomitante de bupropion con algún Sistema Transdérmico de Nicotina podría ocasionar elevaciones en la tensión arterial.

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

- **La modificación de indicaciones**
- **La modificación de contraindicaciones, Advertencias y Precauciones**
- **La Información para prescribir versión: GDS21/IPI 06 (27 Marzo 2012)**

**Nuevas indicaciones: La formulación Wellbutrin XL se indica en el tratamiento de episodios depresivos mayores. Después de haber**

**obtenido una respuesta satisfactoria, la continuación de la terapia con Wellbutrin XL resulta eficaz para prevenir una recidiva.**

**Nuevas contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:**

**Contraindicaciones:**
**Wellbutrin XL se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad al bupropion, o a cualquiera de los componentes de la preparación.**
**Wellbutrin XL se contraindica en los pacientes que sufren trastornos convulsivos.**
**Wellbutrin XL se contraindica en los pacientes sometidos a una suspensión abrupta de alcohol o sedantes.**
**Wellbutrin XL en tabletas contiene bupropion, por lo cual no debe administrarse a pacientes que actualmente se encuentren bajo tratamiento con cualquier otra preparación que contenga bupropion, ya que la incidencia de casos de convulsiones depende de la dosis.**
**Wellbutrin XL se contraindica en los pacientes que presentan un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa, ya que en esta población de pacientes se observó una mayor incidencia de casos de convulsiones cuando se administró una formulación de bupropion de liberación inmediata.**
**Se contraindica el uso concomitante de Wellbutrin XL con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la suspensión de la terapia con IMAOs irreversibles y la iniciación del tratamiento con Wellbutrin XL tabletas.**

**Advertencias y Precauciones**
**Convulsiones: No se debe exceder la dosis recomendada de Wellbutrin XL, ya que el riesgo de sufrir convulsiones se asocia con la dosificación de bupropion. En los estudios clínicos, la incidencia general de los casos de convulsiones asociados con Wellbutrin XL, con dosis de hasta 450 mg/día, fue de aproximadamente 0.1 %.**

**El riesgo de que se presenten convulsiones al usar bupropion parece asociarse fuertemente con la presencia de factores de riesgo predisponentes. Por tanto, Wellbutrin XL debe administrarse con extrema precaución en pacientes con uno o más factores predisponentes para un bajo umbral de convulsivo. Estos incluyen:**

- **Historial de traumatismos craneoencefálicos.**
- **Tumor en el sistema nervioso central (SNC).**
- **Historial de convulsiones.**

- **Administración concomitante de otros medicamentos que se sabe disminuyen el umbral de convulsiones.**

**Además, se debe tener precaución en aquellas circunstancias clínicas asociadas con un aumento en el riesgo de convulsiones. Estas incluyen: Uso excesivo de alcohol o sedantes, diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina y el uso de estimulantes o productos anoréxicos.**

**Se debe suspender la terapia con Wellbutrin XL, y no volverse a iniciar, en aquellos pacientes que experimenten alguna convulsión durante el tratamiento.**
**Reacciones de hipersensibilidad**

**La terapia con Wellbutrin XL debe suspenderse inmediatamente si los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento. Los médicos deben estar conscientes de que los síntomas pueden persistir aún después de suspender la terapia con bupropion. Además, se debe proporcionar un tratamiento clínico, según sea el caso.**

**Insuficiencia hepática**
**El bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente. En comparación con voluntarios sanos, los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética del bupropion, pero hubo una mayor variabilidad en las concentraciones plasmáticas de bupropion entre los pacientes individuales. Por tanto, Wellbutrin XL debe emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática y, asimismo, deberá considerarse una reducción en la frecuencia de administración en los pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada.**

**Wellbutrin XL debe emplearse con extrema precaución en los pacientes con cirrosis hepática grave. Es necesario reducir la frecuencia de la administración en estos pacientes, ya que experimentan un aumento sustancial en las concentraciones máximas de bupropion, por lo que es probable que haya lugar a una mayor acumulación en estos pacientes.**

**Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes con insuficiencia hepática, con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o sus metabolitos.**

**Insuficiencia renal**
**El bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente y se excretan por la vía renal. Por tanto, el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal debe iniciarse a una dosis y frecuencia reducida, ya que el bupropion y sus metabolitos podrían experimentar un mayor grado de acumulación en estos pacientes. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o metabolitos.**

**Pacientes de edad avanzada**
**La experiencia clínica existente con bupropion no ha identificado diferencia alguna entre la tolerabilidad por los pacientes de edad avanzada y los demás pacientes adultos. Sin embargo, no es posible descartar que algunos individuos de edad avanzada tengan una mayor sensibilidad al bupropion, por lo que es posible que se requiera reducir la frecuencia y la dosis de administración.**

**Niños y adolescentes <18 años de edad**
**El tratamiento con antidepresivos se asocia con un aumento en el comportamiento y pensamientos suicidas en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor, así como otros trastornos psiquiátricos,**

**Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos con trastornos psiquiátricos**
**Los pacientes deprimidos podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos, o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), o ambas cosas, independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que es posible que los pacientes no muestren alguna mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, deben ser vigilados estrechamente con el fin de determinar si hay agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento, o cuando se realicen cambios en la dosificación, ya sean aumentos o disminuciones. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación.**

**Los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que presentan algún grado**

**significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo cual deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.**

**Además, en un meta-análisis de estudios clínicos en los que se usaron antidepresivos, controlados con placebo, administrados a pacientes adultos con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos, se demostró un incremento en el riesgo de desarrollar comportamientos y pensamientos suicidas asociados con el uso de antidepresivos, en comparación con el placebo, en pacientes menores de 25 años de edad.**

**Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer vigilancia para determinar cualquier agravamiento de sus trastornos (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Es preciso reconocer que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos podría relacionarse tanto como con el estado de la enfermedad subyacente, como con la terapia medicamentosa.**

**Se debe considerar la realización de un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la terapia medicamentosa, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son graves, de aparición abrupta, o si no formaban parte de los síntomas que ya presentaba el paciente.**

**Síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo manía y trastorno bipolar**
**Se han reportado síntomas neuropsiquiátricos. En particular, se ha observado sintomatología psicótica y maníaca, principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas. Además, existe la posibilidad de que los pacientes experimenten un episodio depresivo grave como la presentación de trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se estableció en los estudios controlados) que al tratar un episodio de este tipo con algún agente antidepresivo solo, es posible que aumente la probabilidad de una precipitación de algún episodio mixto/maníaco en los pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. La limitada información clínica existente sobre el uso de bupropion en combinación con tranquilizantes en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, sugiere una tasa reducida de cambio a**

**la fase maníaca. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión.**

**Enfermedad cardiovascular**
**Existe poca experiencia clínica sobre el uso de bupropion para tratar la depresión en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se debe tener cuidado al emplear Wellbutrin XL en estos pacientes. Sin embargo, bupropion fue generalmente bien tolerado, en estudios para cesación de tabaquismo realizados en pacientes con cardiopatía isquémica.**

**Tensión arterial**
**En un estudio realizado en sujetos no deprimidos (incluyendo tanto fumadores como no fumadores), que padecían hipertensión en Etapa I sin tratamiento, el bupropion no produjo efecto estadísticamente significativo en la tensión arterial. Sin embargo, se han recibido comunicaciones espontáneas de aumentos (en ocasiones graves) en la presión arterial; además, el uso concomitante de bupropion con algún Sistema Transdérmico de Nicotina podría ocasionar elevaciones en la tensión arterial.**

### 3.3.4. DUSPATALIN CÁPSULAS RETARD 200 mg.

Expediente : 19902103
Radicado : 12062310
Fecha : 2012/07/30
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A

Composición: Cada cápsula de liberación retardada contiene 200 mg de mebeverina clorhidrato.

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento sintomático del espasmo gastrointestinal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del producto. Porfiria. Ocasionalmente el producto puede producir vértigo y este efecto debe ser considerado respecto a la habilidad de conducir y operar maquinaria.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- Inserto versión 12112010/ Nov 2010.
- Información para prescribir versión 12 Nov 2010.

Nuevas Indicaciones: Tratamiento sintomático de dolor y espasmos abdominales, alteraciones intestinales y molestias intestinales en relación con el síndrome del intestino irritable.
Tratamiento de espasmo gastrointestinal secundario a enfermedad orgánica.

Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, porfiria, niños menores de 10 años.

**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, Advertencias y Precauciones.**
- **El Inserto versión 12112010/ Nov 2010.**
- **La Información para prescribir versión 12 Nov 2010.**

**Nuevas Indicaciones:**
**Tratamiento sintomático de dolor y espasmos abdominales, alteraciones intestinales y molestias intestinales en relación con el síndrome del intestino irritable.**
**Tratamiento de espasmo gastrointestinal secundario a enfermedad orgánica.**

**Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:**
**Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, porfiria, niños menores de 10 años.**

### 3.3.5. VENTILAN JARABE

Expediente : 45077

Radicado : 12064331
Fecha : 2012/08/06
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene salbutamol sulfato equivalente a salbutamol base 0,04 g.

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Broncodilatador.

Contraindicaciones: Primer trimestre de embarazo, úsese con precaución en pacientes con hipertensión insuficiencia cardiaca 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, Precauciones y Advertencias.

Nuevas Indicaciones: Ventilan es un agonista selectivo de los receptores $ß_2$ adrenérgicos. Administrado a dosis terapéuticas, actúa sobre los receptores $ß_2$ adrenérgicos del músculo bronquial, teniendo una mínima o nula acción sobre los receptores ß -1 adrenérgicos del corazón. Es adecuado para el tratamiento y prevención de los ataques asmáticos.

Los pacientes con asma severa o inestable no sólo deben recibir tratamiento con broncodilatadores, ni terapia en la que estos agentes jueguen un papel principal. Los pacientes con asma severa requieren una evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de FEM por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; de ordinario, estos valores no vuelven totalmente a la normalidad después de usar un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia con dosis más altas de corticoesteroides inhalados (p.ej., > 1mg/día de dipropionato de beclometasona) u orales. Si se produce un agravamiento súbito de los síntomas, es posible que se requiera aumentar la dosis de corticoesteroides, los cuales deberán administrarse bajo supervisión médica urgente.

Alivio de broncoespasmos en todo tipo de asma bronquial, bronquitis crónica y enfisema.

La formulación ventilan en Jarabe es una terapia oral adecuada para niños o para aquellos adultos que prefieren las medicinas líquidas.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: La formulación Ventilan en Jarabe se contraindica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Aunque suele emplearse la formulación Ventilan en solución intravenosa, y ocasionalmente Ventilan en tabletas y Ventilan supositorios en el tratamiento de mujeres que presentan parto prematuro, sin complicaciones ocasionadas por trastornos como placenta previa, hemorragia prenatal o toxemia gravídica, las presentaciones Ventilan no deben utilizarse en casos de amenaza de aborto.

Advertencias y Precauciones: Por lo general, se debe seguir un programa de dosis escalonadas en el tratamiento del asma; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar. El uso más frecuente de $ß_2$ agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente. El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo cual se debe considerar el inicio de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, se debe instituir una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan una disminución en el alivio usual, o una reducción en la duración de la acción, no deben aumentar la dosificación o la frecuencia de administración, sino buscar asesoría médica.
La formulación Ventilan debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

La terapia con $ß_2$ agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda tener precaución especial en los pacientes que padecen asma severa aguda, ya que este efecto podría verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que otros agonistas de receptores ß -adrenérgicos, Ventilan es capaz de inducir cambios metabólicos reversibles, p.ej., aumentos en las concentraciones de glucemia. Es posible que los pacientes diabéticos sean incapaces de compensar este efecto, ya que se ha comunicado desarrollo de cetoacidosis. La administración concurrente de corticoesteroides podría exagerar este efecto.

El tratamiento a largo plazo con Ventilan en Jarabe (formulación que contiene azúcar) aumenta el riesgo de caries dental. Es importante que se mantenga una higiene dental adecuada.

Embarazo y Lactancia: La administración de fármacos durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

Durante la experiencia mundial de comercialización de este medicamento, en raras ocasiones se han comunicado casos de diversas anomalías congénitas, con inclusión de defectos en las extremidades y hendidura de paladar, en los descendientes de pacientes tratados con salbutamol. Algunas de las madres se encontraban tomando diversos medicamentos durante su embarazo. Como no es posible discernir algún patrón consistente de defectos, y como la tasa basal de anomalías congénitas es del 2-3%, no se puede establecer alguna relación con el uso de salbutamol.

Como el salbutamol probablemente se secreta en la leche materna, no es recomendable utilizarlo en madres lactantes, a menos que los beneficios esperados excedan cualquier riesgo potencial. Se desconoce si el salbutamol presente en la leche materna produce algún efecto perjudicial en los recién nacidos.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe especificar los cambios que proponen con respecto a lo solicitado en el Acta No. 23 de 2012, numeral 3.3.23.**

### 3.3.6. VENTILAN OSP INHALADOR

Expediente : 19900625
Radicado : 12064347
Fecha : 2012/08/06
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada dosis contiene sulfato de salbutamol micronizado equivalente a salbutamol 100 µg.

Forma farmacéutica: Aerosoles

Indicaciones: Es un agonista selectivo de los receptores $B_2$, a dosis terapéuticas actúa sobre los adrenoreceptores del músculo bronquial con poca acción sobre los adreno receptores beta 1 del músculo cardiaco adecuado para el manejo y prevención de ataques en casos de asma leve y para el tratamiento de exacerbaciones agudas en caso de asma moderada y severa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Parto prematuro y amenaza de aborto.

Advertencias: Úsese con precaución en pacientes con tirotoxicosis. No se recomienda su uso en madres lactantes, a menos que los beneficios esperados excedan cualquier riesgo potencial.

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.
- Información para prescribir versión GDS23/IPI07 (10-Abr-2012).

Nuevas Indicaciones: El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos. Administrado a dosis terapéuticas, actúa sobre los receptores beta-2 adrenérgicos del músculo bronquial, teniendo una mínima o nula acción sobre los receptores beta-1 adrenérgicos del corazón. Debido a su rápida acción, es un medicamento particularmente adecuado para el tratamiento y la prevención de los ataques de asma leve, así como para el tratamiento de las exacerbaciones agudas que se presentan en los pacientes con asma moderada y severa.

Los pacientes con asma severa o inestable no sólo deben recibir tratamiento con broncodilatadores, ni terapia en la que estos agentes jueguen un papel principal. Los pacientes con asma severa requieren una evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de PEF (por sus siglas en inglés Peak Expiratory Flow) por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; de ordinario, estos valores no vuelven totalmente a la normalidad después de usar un broncodilatador. Estos

pacientes requerirán una terapia con dosis más altas de corticoesteroides inhalados (p.ej., más de 1 mg / día de dipropionato de beclometasona) u orales. Al administrar este tratamiento primario basado en corticoesteroides, Ventilan proporciona a los pacientes con asma severa una medicación de rescate esencial para tratar exacerbaciones agudas. Si no hay una respuesta rápida o completa a esta medicación de rescate, entonces se requiere asesoría médica y tratamiento urgentes.

Ventilan proporciona una broncodilatación de acción corta (cuatro horas) y rápida (en cinco minutos) que actúa contra la obstrucción reversible de las vías respiratorias ocasionada por el asma, la bronquitis crónica y el enfisema. Es un medicamento adecuado para emplearse a largo plazo en el alivio y prevención de los síntomas asmáticos.

Ventilan debe emplearse para mitigar los síntomas cuando se presentan, así como para evitar su aparición en aquellas circunstancias en las que el paciente sabe que experimentará un ataque asmático (p.ej. antes de una rutina de ejercicio o de una exposición inevitable a alérgenos).

Ventilan es particularmente valioso si se emplea como medicación de rescate en los pacientes con asma leve, moderada o severa, siempre y cuando su dependencia no retrase la introducción y el empleo de una terapia regular con corticoesteroides inhalados.

**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 Información para prescribir versión GDS23/IPI07 (10-Abr-2012).**

**Nuevas Indicaciones: El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos. Administrado a dosis terapéuticas, actúa sobre los receptores beta-2 adrenérgicos del músculo bronquial, teniendo una mínima o nula acción sobre los receptores beta-1 adrenérgicos del corazón. Debido a su rápida acción, es un medicamento particularmente adecuado para el tratamiento y la prevención de los ataques de asma leve, así como para el tratamiento de las exacerbaciones agudas que se presentan en los pacientes con asma moderada y severa.**

**Los pacientes con asma severa o inestable no sólo deben recibir tratamiento con broncodilatadores, ni terapia en la que estos agentes jueguen un papel principal. Los pacientes con asma severa requieren una**

**evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de PEF (por sus siglas en inglés Peak Expiratory Flow) por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; de ordinario, estos valores no vuelven totalmente a la normalidad después de usar un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia con dosis más altas de corticoesteroides inhalados (p.ej., más de 1 mg / día de dipropionato de beclometasona) u orales.**
**Al administrar este tratamiento primario basado en corticoesteroides, Ventilan proporciona a los pacientes con asma severa una medicación de rescate esencial para tratar exacerbaciones agudas. Si no hay una respuesta rápida o completa a esta medicación de rescate, entonces se requiere asesoría médica y tratamiento urgentes.**

**Ventilan proporciona una broncodilatación de acción corta (cuatro horas) y rápida (en cinco minutos) que actúa contra la obstrucción reversible de las vías respiratorias ocasionada por el asma, la bronquitis crónica y el enfisema. Es un medicamento adecuado para emplearse a largo plazo en el alivio y prevención de los síntomas asmáticos.**

**Ventilan debe emplearse para mitigar los síntomas cuando se presentan, así como para evitar su aparición en aquellas circunstancias en las que el paciente sabe que experimentará un ataque asmático (p.ej. antes de una rutina de ejercicio o de una exposición inevitable a alérgenos).**

**Ventilan es particularmente valioso si se emplea como medicación de rescate en los pacientes con asma leve, moderada o severa, siempre y cuando su dependencia no retrase la introducción y el empleo de una terapia regular con corticoesteroides inhalados.**

### 3.3.7. ZIAGEN SOLUCIÓN ORAL<br>ZIAGEN TABLETAS

Expediente : 19904122 / 19904123
Radicado : 12064341
Fecha : 2012/08/06
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:
Cada 100 mL de solución contiene abacavir sulfato equivalente a abacavir 2000 mg (20 mg / mL).

Cada tableta recubierta ranurada contiene abacavir sulfato equivalente a abacavir 300 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral, Tabletas.

Indicaciones: Terapia antirretrovial combinada para el tratamiento de adultos y niños infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del preparado. Acidosis láctica normalmente asociada con hepatomegalia grave y esteatosis hepática, su uso concomitante con alcohol puede aumentar las concentraciones plasmáticas del abacavir. La administración del producto durante el embarazo solo debe considerarse si el beneficio para la madre compensa el posible riesgo para el feto. Se recomienda que las madres que estén en tratamiento no amamanten a sus hijos. Como medida de precaución, debe tenerse en cuenta el riesgo subyacente de la cardiopatía coronaria al prescribir la terapia antirretroviral, incluido el abacavir, y se debe tomar acción para minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

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 de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Información para prescribir versión GDS23/IPI04 (26-Abr-2012).

Nuevas Indicaciones: Ziagen se indica en la terapia antirretrovírica de combinación, para el tratamiento de la infección ocasionada por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y niños.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones
Ziagen se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir, o a cualquier ingrediente de las formulaciones Ziagen en tabletas o en solución oral.
Ziagen se contraindica en los pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo.

Advertencias y Precauciones
Hipersensibilidad

En general, en estudios clínicos realizados antes de la introducción del procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701, aproximadamente un 5% de los sujetos que recibieron Ziagen desarrolló alguna reacción de hipersensibilidad, la cual rara vez tuvo desenlaces fatales.

Factores de Riesgo
Los estudios han demostrado que la presencia del alelo HLA B*5701 está asociado con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. En el estudio prospectivo CNA106030 (PREDICT-1), el uso de una detección del alelo HLA B*5701 previa a la terapia, y la prevención subsiguiente de la administración de abacavir a pacientes con este alelo, redujo la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente sospechosas al abacavir, de 7.8% (66 de 847) a 3.4% (27 de 803) ($p<0.0001$), y la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad confirmadas mediante la prueba del parche cutáneo, de 2.7% (23 de 842) a 0.0% (0 de 802) ($p<0.0001$). Con base en este estudio, se estima que de 48% a 61% de los pacientes que presentan el alelo HLA B*5701 desarrollará alguna reacción de hipersensibilidad durante el ciclo terapéutico de abacavir, en comparación con 0% a 4% de los pacientes que no presentan el alelo HLA B*5701.

Los médicos deberán contemplar la detección de la presencia del alelo HLA B*5701 en cualquier paciente infectado por VIH que no haya sido expuesto previamente al abacavir. Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda el uso de abacavir en pacientes con un diagnóstico del alelo HLA B*5701, por lo cual deberá contemplarse sólo bajo circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda al riesgo, y bajo una estrecha supervisión médica.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de una reacción de hipersensibilidad sospechosa deberá seguir siendo la base de una toma de decisiones clínicas. Aún en ausencia del alelo HLA B*5701, es importante suspender la administración del abacavir, y no volver a exponer al paciente a este fármaco, si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad por motivos clínicos, debido al potencial de que se presente una reacción severa o hasta mortal.

- Descripción Clínica

La reacción de hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas que indican afectación de múltiples órganos. La mayoría de los pacientes presenta fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.

Algunos de los otros síntomas de hipersensibilidad pueden incluir fatiga, malestar general, síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal, así como signos y síntomas respiratorios, como disnea, faringitis, tos y hallazgos radiológicos anormales del tórax (predominantemente infiltrados, que pueden ser localizados). Los síntomas de esta reacción de hipersensibilidad pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con Ziagen, pero de ordinario se presentan dentro de las primeras seis semanas de terapia. Los síntomas empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con Ziagen.

- Tratamiento Clínico

Independientemente de su estatus de HLA-B*5701, cualquier paciente que desarrolla signos o síntomas de hipersensibilidad debe contactar a su médico inmediatamente para recibir asesoría. Si se diagnostica alguna reacción de hipersensibilidad, debe suspenderse inmediatamente la terapia con Ziagen. Después de la ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad, nunca debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexamr, Trizivirmr), ya que en cuestión de horas pueden volver a presentarse síntomas más severos, entre los cuales puede incluirse hipotensión potencialmente mortal e incluso la muerte.

Para evitar una demora en el diagnóstico, y minimizar el riesgo de ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal, debe suspenderse permanentemente la terapia con Ziagen si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, aún cuando sea posible hacer otros diagnósticos (enfermedades respiratorias, trastornos similares al resfriado, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos). No debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexa, Trizivir), aún en los casos en que se produzca una recurrencia de los síntomas después de una nueva exposición a un medicamento o medicamentos alternativos.

En el empaque de Ziagen se incluye una Tarjeta de Alerta con información para el paciente sobre esta reacción de hipersensibilidad.

- Consideraciones especiales después de interrumpir una terapia con Ziagen

Independientemente del estatus de HLA-B*5701 de un paciente, si se ha suspendido la terapia con Ziagen y se tiene en mente volver a iniciarla, debe evaluarse la razón de la suspensión con el fin de asegurar que el paciente no haya presentado síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si no es

posible descartar una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej.,Kivexa, Trizivir).

Con poca frecuencia se han presentado comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad posteriores a la reintroducción de la terapia con ZIAGEN, donde la interrupción fue precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (exantema, fiebre, malestar general/fatiga, síntomas gastrointestinales o algún síntoma respiratorio). Si se decide reiniciar la terapia con Ziagen en estos pacientes, esto sólo debe llevarse a cabo bajo supervisión médica directa.

En muy raras ocasiones se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reiniciado la terapia y que no habían presentado anteriormente síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si se decide reiniciar la terapia con Ziagen, esto sólo debe llevarse a cabo si el paciente, u otros, pueden acceder rápidamente a cuidados médicos.

Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes con resultados positivos para la prueba de detección del alelo HLA-B*5701, y sólo se debe contemplar en circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda el riesgo, y con una estrecha supervisión médica.

- Información esencial para el paciente

Los médicos que prescriben el medicamento deben asegurarse que los pacientes estén completamente informados con respecto a la siguiente información sobre la reacción de hipersensibilidad.

- Los pacientes deben estar conscientes de la posibilidad de presentar alguna reacción de hipersensibilidad a Ziagen, la cual puede dar lugar a una reacción potencialmente mortal e incluso a la muerte y que existe un mayor riesgo de que desarrollen alguna reacción de hipersensibilidad si son HLA-B*5701-positivos.
  Además, se debe informar a los pacientes que las personas HLA-B*5701-negativas también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir, deben contactar inmediatamente a su médico.

- Se debe recordar a aquellos pacientes hipersensibles a Ziagen que nunca deben tomar nuevamente Ziagen, ni cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej.,Kivexa, Trizivir), independientemente de su estatus del HLA-B*5701.
- Con el fin de evitar la reiniciación de la terapia con Ziagen, se debe pedir a los pacientes que han experimentado alguna reacción de hipersensibilidad que regresen a la farmacia la solución oral o las tabletas de Ziagen restantes.
- Se debe aconsejar a los pacientes que han suspendido la terapia con Ziagen por cualquier razón, y en particular debido a posibles efectos adversos o enfermedades, que se pongan en contacto con su médico antes de reiniciar la terapia.
- Se debe recordar a cada paciente que lea el Folleto de Empaque que se incluye en la caja de Ziagen. Asimismo, se les debe recordar lo importante que es retirar la Tarjeta de Alerta que se incluye en el empaque y llevarla consigo en todo momento.

- Acidosis Láctica/Hepatomegalia Severa con Esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar Ziagen a cualquier paciente, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer hepatopatías. Se debe suspender el tratamiento con Ziagen en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica o hepatotoxicidad (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- Redistribución de la grasa

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos inhibidores de la proteasa (PI, por sus siglas en inglés), e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde por ejemplo, el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- Síndrome de Reconstitución Inmunológica

En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de Pneumocystis jiroveci (P. carinii). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoimmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben ZIAGEN, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la

infección ocasionada por el VIH. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- Transmisión de la infección

Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo Ziagen, prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros sujetos a través del contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Solución oral:
La formulación Ziagen en solución oral contiene sorbitol, el cual es capaz de ocasionar dolor abdominal y diarrea. Al metabolizarse, el sorbitol se convierte en fructosa, por lo que no es adecuado administrar esta formulación a pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.
Infarto de Miocardio

En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Embarazo y Lactancia
No se ha establecido el uso seguro de Ziagen en el embarazo humano. El abacavir se ha asociado con hallazgos en los estudios de reproducción realizados en animales. Por tanto, la administración de Ziagen durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio para la madre excede el posible riesgo para el feto.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in utero o periparto, a NRTI. Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in utero o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

El abacavir y sus metabolitos se secretan en la leche de ratas lactantes. Es de esperarse que también se secreten en la leche humana, aunque esto no se ha confirmado. No se dispone de datos sobre la seguridad de ZIAGEN cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad. Algunos expertos en salud recomiendan que las madres infectadas con el VIH no amamanten a sus lactantes, bajo circunstancia alguna, con el fin de evitar la transmisión del VIH. Por tanto, se recomienda que las madres no amamanten a sus bebés mientras reciben tratamiento con Ziagen.

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

- **La modificación de Indicaciones.**
- **La modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **La Información para prescribir versión GDS23/IPI04 (26-Abr-2012).**

**Nuevas Indicaciones: Ziagen se indica en la terapia antirretrovírica de combinación, para el tratamiento de la infección ocasionada por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y niños.**

**Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:**

**Contraindicaciones**
**Ziagen se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir, o a cualquier ingrediente de las formulaciones Ziagen en tabletas o en solución oral.**
**Ziagen se contraindica en los pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo.**

**Advertencias y Precauciones**
**Hipersensibilidad**
**En general, en estudios clínicos realizados antes de la introducción del procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701, aproximadamente un 5% de los sujetos que recibieron Ziagen desarrolló alguna reacción de hipersensibilidad, la cual rara vez tuvo desenlaces fatales.**

**Factores de Riesgo**
**Los estudios han demostrado que la presencia del alelo HLA B*5701 está asociado con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. En el estudio prospectivo CNA106030 (PREDICT-1), el uso de una detección del alelo HLA B*5701 previa a la terapia, y la prevención subsiguiente de la administración de abacavir a pacientes con este alelo, redujo la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente sospechosas al abacavir, de 7.8% (66 de 847) a 3.4% (27 de 803) (p<0.0001), y la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad confirmadas mediante la prueba del parche cutáneo, de 2.7% (23 de 842) a 0.0% (0 de 802) (p<0.0001). Con base en este estudio, se estima que de 48% a 61% de los pacientes que presentan el alelo HLA B*5701 desarrollará alguna reacción de hipersensibilidad durante el ciclo terapéutico de abacavir, en comparación con 0% a 4% de los pacientes que no presentan el alelo HLA B*5701.**

**Los médicos deberán contemplar la detección de la presencia del alelo HLA B*5701 en cualquier paciente infectado por VIH que no haya sido expuesto previamente al abacavir. Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda el uso de abacavir en pacientes con un diagnóstico del alelo HLA B*5701, por lo cual deberá contemplarse sólo bajo circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda al riesgo, y bajo una estrecha supervisión médica.**

**En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de una reacción de hipersensibilidad sospechosa deberá seguir siendo la base de una toma de decisiones clínicas. Aún en ausencia del alelo HLA B*5701, es importante suspender la administración del abacavir, y no volver a exponer al paciente a este fármaco, si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad por motivos clínicos, debido al potencial de que se presente una reacción severa o hasta mortal.**

- **Descripción Clínica**

**La reacción de hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas que indican afectación de múltiples órganos. La mayoría de los pacientes presenta fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.**

**Algunos de los otros síntomas de hipersensibilidad pueden incluir fatiga, malestar general, síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal, así como signos y síntomas respiratorios, como disnea, faringitis, tos y hallazgos radiológicos anormales del tórax (predominantemente infiltrados, que pueden ser localizados). Los síntomas de esta reacción de hipersensibilidad pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con Ziagen, pero de ordinario se presentan dentro de las primeras seis semanas de terapia. Los síntomas empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con Ziagen.**

- **Tratamiento Clínico**

**Independientemente de su estatus de HLA-B*5701, cualquier paciente que desarrolla signos o síntomas de hipersensibilidad debe contactar a su médico inmediatamente para recibir asesoría. Si se diagnostica alguna reacción de hipersensibilidad, debe suspenderse inmediatamente la terapia con Ziagen. Después de la ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad, nunca debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexamr, Trizivirmr), ya que en cuestión de horas pueden volver a presentarse síntomas más severos, entre los cuales puede incluirse hipotensión potencialmente mortal e incluso la muerte.**

**Para evitar una demora en el diagnóstico, y minimizar el riesgo de ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal, debe suspenderse permanentemente la terapia con Ziagen si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, aún cuando sea posible hacer otros diagnósticos (enfermedades respiratorias, trastornos similares al resfriado, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos). No debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexa, Trizivir), aún en los casos en que se produzca una recurrencia de los síntomas después de una nueva exposición a un medicamento o medicamentos alternativos.**

**En el empaque de Ziagen se incluye una Tarjeta de Alerta con información para el paciente sobre esta reacción de hipersensibilidad.**

- **Consideraciones especiales después de interrumpir una terapia con Ziagen**

**Independientemente del estatus de HLA-B*5701 de un paciente, si se ha suspendido la terapia con Ziagen y se tiene en mente volver a iniciarla, debe evaluarse la razón de la suspensión con el fin de asegurar que el paciente no haya presentado síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej.,Kivexa, Trizivir).**

**Con poca frecuencia se han presentado comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad posteriores a la reintroducción de la terapia con ZIAGEN, donde la interrupción fue precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (exantema, fiebre, malestar general/fatiga, síntomas gastrointestinales o algún síntoma respiratorio). Si se decide reiniciar la terapia con Ziagen en estos pacientes, esto sólo debe llevarse a cabo bajo supervisión médica directa.**

**En muy raras ocasiones se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reiniciado la terapia y que no habían presentado anteriormente síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si se decide reiniciar la terapia con Ziagen, esto sólo debe llevarse a cabo si el paciente, u otros, pueden acceder rápidamente a cuidados médicos.**

**Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes con resultados positivos para la prueba de detección del alelo HLA-B*5701, y sólo se debe contemplar en circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda el riesgo, y con una estrecha supervisión médica.**

- **Información esencial para el paciente**

**Los médicos que prescriben el medicamento deben asegurarse que los pacientes estén completamente informados con respecto a la siguiente información sobre la reacción de hipersensibilidad.**

- **Los pacientes deben estar conscientes de la posibilidad de presentar alguna reacción de hipersensibilidad a Ziagen, la cual puede dar lugar a una reacción potencialmente mortal e incluso a la**

**muerte y que existe un mayor riesgo de que desarrollen alguna reacción de hipersensibilidad si son HLA-B*5701-positivos.**
**Además, se debe informar a los pacientes que las personas HLA-B*5701-negativas también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir, deben contactar inmediatamente a su médico.**

- **Se debe recordar a aquellos pacientes hipersensibles a Ziagen que nunca deben tomar nuevamente Ziagen, ni cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej.,Kivexa, Trizivir), independientemente de su estatus del HLA-B*5701.**
- **Con el fin de evitar la reiniciación de la terapia con Ziagen, se debe pedir a los pacientes que han experimentado alguna reacción de hipersensibilidad que regresen a la farmacia la solución oral o las tabletas de Ziagen restantes.**
- **Se debe aconsejar a los pacientes que han suspendido la terapia con Ziagen por cualquier razón, y en particular debido a posibles efectos adversos o enfermedades, que se pongan en contacto con su médico antes de reiniciar la terapia.**
- **Se debe recordar a cada paciente que lea el Folleto de Empaque que se incluye en la caja de Ziagen. Asimismo, se les debe recordar lo importante que es retirar la Tarjeta de Alerta que se incluye en el empaque y llevarla consigo en todo momento.**

- **Acidosis Láctica/Hepatomegalia Severa con Esteatosis**

**Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.**

**Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).**

**Se debe tener precaución al administrar Ziagen a cualquier paciente, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer hepatopatías. Se debe suspender el tratamiento con Ziagen en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica o hepatotoxicidad (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).**

- **Redistribución de la grasa**

**En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.**

**Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos inhibidores de la proteasa (PI, por sus siglas en inglés), e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.**

**Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde por ejemplo, el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.**

**En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.**

**El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.**

- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica**

**En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de Pneumocystis jiroveci (P. carinii). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. Se ha reportado la presentación de**

**enfermedades autoimmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.**

- **Infecciones oportunistas**

**Los pacientes que reciben ZIAGEN, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.**

- **Transmisión de la infección**

**Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo Ziagen, prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros sujetos a través del contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.**

**Solución oral:**
**La formulación Ziagen en solución oral contiene sorbitol, el cual es capaz de ocasionar dolor abdominal y diarrea. Al metabolizarse, el sorbitol se convierte en fructosa, por lo que no es adecuado administrar esta formulación a pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.**
**Infarto de Miocardio**

**En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.**

**Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo**

**abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).**

**Embarazo y Lactancia**
**No se ha establecido el uso seguro de Ziagen en el embarazo humano. El abacavir se ha asociado con hallazgos en los estudios de reproducción realizados en animales. Por tanto, la administración de Ziagen durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio para la madre excede el posible riesgo para el feto.**

**Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in utero o periparto, a NRTI. Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in utero o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.**

**El abacavir y sus metabolitos se secretan en la leche de ratas lactantes. Es de esperarse que también se secreten en la leche humana, aunque esto no se ha confirmado. No se dispone de datos sobre la seguridad de ZIAGEN cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad. Algunos expertos en salud recomiendan que las madres infectadas con el VIH no amamanten a sus lactantes, bajo circunstancia alguna, con el fin de evitar la transmisión del VIH. Por tanto, se recomienda que las madres no amamanten a sus bebés mientras reciben tratamiento con Ziagen.**

### 3.3.8. CREON CÁPSULAS 10000
### CREON CÁPSULAS 25000

Expediente : 19905313/20019972
Radicado : 12064232
Fecha : 2012/08/06
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A

Composición: Cada cápsula contiene:

Polvo de páncreas equivalente a 150 mg de pancreatina equivalente a 8.000 U de amilasa, 10.000 U de lipasa y 600 U de proteasa.
Pancreatina correspondiente a 18,000 U de amilasa F.E, 25.000 U de lipasa F.E, 1000 U de proteasas totales F.E

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Trastornos digestivos por deficiencia de enzimas digestivas. Tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en pacientes pediátricos y adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes, obstrucción de los conductos biliares, hepatitis severa. Hipersensibilidad a la pancreatina.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora estudiar y aprobar la siguiente información relacionada con el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto: versión de Mayo 2012
- Información para prescribir: 0016 / Mayo 2012

**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**
- **El Inserto: versión de Mayo 2012**
- **La Información para prescribir: 0016 / Mayo 2012**

**Modificación de Indicaciones: Tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en pacientes adultos y pediátricos, asociado frecuentemente pero sin limitarse a:**

- **Fibrosis quística**
- **Pancreatitis crónica**
- **Cirugía pancreática**
- **Gastrectomía**
- **Cáncer pancreático**
- **Cirugía de bypass gastrointestinal (por ejemplo, gastroenterostomia Billroth II)**

- **Obstrucción del conducto del páncreas o del conducto común de la bilis (por ejemplo, por neoplasma)**
- **Síndrome Shwachman-Diamond**
- **Estado después de un ataque de pancreatitis aguda e iniciación de alimentación enteral u oral.**

### 3.3.9. ERBITUX® 5 mg/mL

Expediente : 19953428
Radicado : 12066641
Fecha : 2012/08/14
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada mL contiene 5 mg de Cetuximab.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y con gen KRAS del tipo salvaje o nativo. En combinación con quimioterapia, como agente único en pacientes que han fracasado a la terapia basada en oxaliplatino e irinotecan y que son intolerantes al irinotecan. Erbitux® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer escamocelular de cabeza y cuello

- En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada, en combinación hasta con 6 ciclos de quimioterapia basada en platinos, seguida por cetuximab como terapia de mantenimiento hasta progresión de la enfermedad, en pacientes con enfermedad metastásica y/o recurrente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, embarazo y lactancia. Síntomas parecidos a los del asma, por ejemplo gran dificultad para respirar, ronquera y dificultad para hablar. Erupción cutánea de ronchas. Puede presentar efectos adversos relacionados con la perfusión. No ha sido estudiado en pacientes con función renal anormal, ni con trastornos de sangre ni en niños.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Inserto Basado en MDS v. 9.0 y 10.0 de la revisión del 15-02-2012.

Nuevas Indicaciones: Tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen KRAS de tipo nativo

- En combinación con quimioterapia basada en Irinotecan o perfusión continua de 5-Fluorouracilo/Ácido folínico más Oxaliplatino.
- Como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en Oxaliplatino e Irinotecan y que no toleraban Irinotecan.

Erbitux® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

- En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada.
- En combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica.

**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.**
- **El Inserto Basado en MDS v. 9.0 y 10.0 de la revisión del 15-02-2012.**

**Nuevas Indicaciones: Tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen KRAS de tipo nativo**

- **En combinación con quimioterapia basada en Irinotecan o perfusión continua de 5-Fluorouracilo/Ácido folínico más Oxaliplatino.**
- **Como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en Oxaliplatino e Irinotecan y que no toleraban Irinotecan.**

**Erbitux® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.**

- **En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada.**
- **En combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica.**

### 3.3.10. RISTFOR 50/500 mg TABLETAS
### RISTFOR 50/1000 mg TABLETAS

Expediente : 20028999/20028997
Radicado : 12067151
Fecha : 2012/08/15
Interesado : MSD

Composición:

Cada tableta contiene 64.25 mg de sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a 50 mg de sitagliptina y 500 mg de metformina clorhidrato.
Cada tableta contiene sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a 50 mg de sitagliptina y 1000 mg de metformina clorhidrato.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que no están controlados adecuadamente y siguen en tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Contraindicaciones: Pacientes con diabetes tipo I. nefropatía o disfunción renal por ejemplo, según sugieren los niveles de creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/dl (hombres) mayor o igual a 1.4 mg/dl (mujeres), o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia. Insuficiencia cardiaca congestiva que requiere un agente farmacológico. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente del medicamento. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin éste. Debe descontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal. Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática. No debe ser administrado bajo ingesta excesiva de alcohol aguda o crónica. No se administre durante el embarazo y lactancia, ni en menores de 18 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en Acta Nº. 32 de 2012, numeral 3.13.8; en el sentido de allegar las siguientes indicaciones para aprobación de la Sala:

**Ristaben Met** está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilúrea (ej. Terapia de triple combinación) como un complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: Metformina, sitagliptina o una sulfonilúrea.

**Ristaben Met** está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas PPARy (p.ej. tiazolidiendionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: Metformina, sitagliptina o un agonista PPARy.

**Ristaben Met** está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Adicionalmente, se solicita a la Sala aprobar la información para prescribir versión 042012 e inserto 042012 de Abril de 2012, 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 el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 32 de 2012 numeral 3.13.8., recomienda aceptar para el producto de la referencia:**

- **El Inserto versión 042012 de abril de 2012**
- **La Información para prescribir versión 042012 de abril de 2012**

### 3.3.11. VALCOTE "I.V." ÁCIDO VALPROICO 500 mg/5 mL.

Expediente : 224609
Radicado : 12068994
Fecha : 2012/08/22
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada vial de 5 mL contiene 500 mg de ácido valproico USP.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Monoterapia y terapia auxiliar en pacientes con ataques epilépticos parciales o complejos que se producen solos o asociados con otros tipos de ataques simples y complejos y adicionalmente en aquellos pacientes con ataques epilépticos de varios tipos que incluyan aun los que no presentan ataques.

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

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

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

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- Inserto versión CCDS02060512 / 2012.
- Información para prescribir versión CCDS02060512 Mayo 2012.

Nuevas Indicaciones: El valproato de sodio inyectable está indicado como una alternativa intravenosa cuando no es factible utilizar temporalmente la vía de administración oral, en las siguientes condiciones:

El valproato de sodio inyectable está indicado como monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que se presentan ya sea en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.

El valproato de sodio inyectable también está indicado para uso como terapia única y como terapia complementaria, en el tratamiento de pacientes con crisis de ausencia simple y compleja y como terapia coadyuvante en pacientes con múltiples tipos de crisis, que incluyen las crisis de ausencia.

Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:

- El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con enfermedad conocida como Alpers o Alpers-Huttenlocher
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la úrea.

Advertencias y Precauciones:
Hepatotoxicidad
Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses.

Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Debe tenerse precaución al prescribir divalproato sódico a pacientes con enfermedades mitocondriales sospechosas, asociadas con mutaciones en el gen gamma polimerasa del ADN (POLG), debido al riesgo de hepatotoxicidad severa, que puede ser fatal

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte.

Trastornos del ciclo de la úrea
Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la úrea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Comportamiento y pensamientos suicidas
Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman FAE para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con FAE se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con FAE y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado.
Interacción con antibióticos tipo Carbapenem

Los antibióticos tipo Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos
En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia
La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis.

Uso en el embarazo

El ácido valproico puede producir efectos teratogénicos, tales como defectos del tubo neural (por ejemplo, espina bífida) en la descendencia de las mujeres que reciben la fármaco durante el embarazo

Por lo tanto, debe considerarse el uso del ácido valproico en las mujeres de edad reproductiva potencial, sólo después de que haber discutido plenamente los riesgos con la paciente y de sopesar los beneficios potenciales del tratamiento.

Se han reportado otras anomalías congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que implican diversos sistemas corporales), compatibles e incompatibles con la vida.

Existen reportes de retraso del desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro del autismo en la descendencia de las mujeres expuestas al ácido valproico durante el embarazo.

Los pacientes que toman valproato pueden desarrollar anormalidades de la coagulación.

Si el valproato se utiliza en el embarazo, los parámetros de la coagulación deben vigilarse cuidadosamente.

Se ha reportado insuficiencia hepática, resultando en la muerte de un recién nacido y de un niño, tras el uso del valproato durante el embarazo.

Se han recibido informes de hipoglucemia en recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo.

Hiperamonemia
Se ha reportado hiperamonemia en asociación con la terapia del valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de función hepática normal.

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola. Si aumenta el nivel de amoníaco debe suspenderse la terapia con valproato.

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola

Hipotermia
La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a <35°C (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

La ideación suicida puede ser la manifestación de ciertos trastornos psiquiátricos pre-existentes y puede persistir hasta la remisión significativa de los síntomas presentados. La supervisión cercana de los pacientes en alto riesgo debe acompañar la terapia inicial del fármaco.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere.

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos.

Información para los pacientes

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y cuidadores de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Uso pediátrico
No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de las tabletas de liberación prolongada del divalproato sódico, para la profilaxis de las cefaleas tipo migraña en pacientes menores de 18 años.

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de las tabletas de liberación prolongada del divalproato sódico, para el tratamiento de las crisis complejas parciales, las crisis de ausencia simple y compleja ni de los múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia en pacientes pediátricos menores de diez años de edad.

La experiencia ha indicado que los pacientes pediátricos menores de dos años de edad corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente.

En niños mayores de 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más jóvenes, especialmente aquellos que reciben fármacos inductores de las enzimas, podrán requerir dosis de mantenimiento más elevadas para obtener las concentraciones propuestas del ácido valproico no ligado y total.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones plasmáticas totales del ácido valproico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en niños, deberá incluir la consideración de los factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a las proteínas.

En los estudios clínicos no se identificaron preocupaciones con respecto a la seguridad en los 24 pacientes de 2 a 17 años, que recibieron el valproato de sodio inyectable.

Uso geriátrico
En los estudios clínicos no se identificaron preocupaciones con respecto a la seguridad, en los 19 pacientes mayores a 65 años de edad que estaban recibiendo el valproato de sodio.

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

- **La modificación de Indicaciones.**
- **La modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.**
- **El Inserto versión CCDS02060512 / 2012.**
- **La Información para prescribir versión CCDS02060512 Mayo 2012.**

**Nuevas Indicaciones: El valproato de sodio inyectable está indicado como una alternativa intravenosa cuando no es factible utilizar temporalmente la vía de administración oral, en las siguientes condiciones:**

**El valproato de sodio inyectable está indicado como monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que se presentan ya sea en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.**

**El valproato de sodio inyectable también está indicado para uso como terapia única y como terapia complementaria, en el tratamiento de pacientes con crisis de ausencia simple y compleja y como terapia coadyuvante en pacientes con múltiples tipos de crisis, que incluyen las crisis de ausencia.**

**Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:**

- **El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa**
- **El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con enfermedad conocida como Alpers o Alpers-Huttenlocher**
- **El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.**
- **El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la úrea.**

**Advertencias y Precauciones:**
**Hepatotoxicidad**
**Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento.**

**Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses.**

**Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los**

**riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.**

**El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.**

**Debe tenerse precaución al prescribir divalproato sódico a pacientes con enfermedades mitocondriales sospechosas, asociadas con mutaciones en el gen gamma polimerasa del ADN (POLG), debido al riesgo de hepatotoxicidad severa, que puede ser fatal**

**Pancreatitis**

**Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte.**

**Trastornos del ciclo de la úrea**
**Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la úrea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.**

**Comportamiento y pensamientos suicidas**
**Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman FAE para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con FAE se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con FAE y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado.**
**Interacción con antibióticos tipo Carbapenem**

**Los antibióticos tipo Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis.**

**Somnolencia en los ancianos**

**En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.**

**Trombocitopenia**
**La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis.**

**Uso en el embarazo**

**El ácido valproico puede producir efectos teratogénicos, tales como defectos del tubo neural (por ejemplo, espina bífida) en la descendencia de las mujeres que reciben la fármaco durante el embarazo**

**Por lo tanto, debe considerarse el uso del ácido valproico en las mujeres de edad reproductiva potencial, sólo después de que haber discutido plenamente los riesgos con la paciente y de sopesar los beneficios potenciales del tratamiento.**

**Se han reportado otras anomalías congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que implican diversos sistemas corporales), compatibles e incompatibles con la vida.**

**Existen reportes de retraso del desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro del autismo en la descendencia de las mujeres expuestas al ácido valproico durante el embarazo.**

**Los pacientes que toman valproato pueden desarrollar anormalidades de la coagulación.**

**Si el valproato se utiliza en el embarazo, los parámetros de la coagulación deben vigilarse cuidadosamente.**

**Se ha reportado insuficiencia hepática, resultando en la muerte de un recién nacido y de un niño, tras el uso del valproato durante el embarazo.**

**Se han recibido informes de hipoglucemia en recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo.**

**Hiperamonemia**
**Se ha reportado hiperamonemia en asociación con la terapia del valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de función hepática normal.**

**La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola. Si aumenta el nivel de amoníaco debe suspenderse la terapia con valproato.**

**La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola**

**Hipotermia**
**La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a <35°C (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia.**

**Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.**

**La ideación suicida puede ser la manifestación de ciertos trastornos psiquiátricos pre-existentes y puede persistir hasta la remisión significativa de los síntomas presentados. La supervisión cercana de los pacientes en alto riesgo debe acompañar la terapia inicial del fármaco.**

**Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere.**

**Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos.**

**Información para los pacientes**

**Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.**

**Debería informarse a los pacientes y cuidadores de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.**

**Uso pediátrico**
**No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de las tabletas de liberación prolongada del divalproato sódico, para la profilaxis de las cefaleas tipo migraña en pacientes menores de 18 años.**

**No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de las tabletas de liberación prolongada del divalproato sódico, para el tratamiento de las crisis complejas parciales, las crisis de ausencia simple y compleja ni de los múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia en pacientes pediátricos menores de diez años de edad.**

**La experiencia ha indicado que los pacientes pediátricos menores de dos años de edad corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente.**

**En niños mayores de 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.**

**Los niños más jóvenes, especialmente aquellos que reciben fármacos inductores de las enzimas, podrán requerir dosis de mantenimiento más elevadas para obtener las concentraciones propuestas del ácido valproico no ligado y total.**

**La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones plasmáticas totales del ácido valproico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en niños, deberá incluir la consideración de los factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a las proteínas.**

**En los estudios clínicos no se identificaron preocupaciones con respecto a la seguridad en los 24 pacientes de 2 a 17 años, que recibieron el valproato de sodio inyectable.**

**Uso geriátrico**
**En los estudios clínicos no se identificaron preocupaciones con respecto a la seguridad, en los 19 pacientes mayores a 65 años de edad que estaban recibiendo el valproato de sodio.**

### 3.3.12. VALCOTE® ER 250 mg
### VALCOTE® ER 500 mg

Expediente : 19944041 / 19919300
Radicado : 12069004
Fecha : 2012/08/22
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta de liberación prolongada contiene 250 mg de divalproato sódico.
Cada tableta de liberación prolongada contiene 500 mg de Divalproato Sódico.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Epilepsia del tipo pequeño mal.
Tratamiento de la manía aguda y episodios mixtos asociados al trastorno efectivo bipolar. Manejo de la epilepsia. Profilaxis de episodios de migraña.

Contraindicaciones: No debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga y con alteraciones en el ciclo de la úrea y en pancreatitis. Advertencias: Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique. No exceder la dosis prescrita. Precauciones: Deben hacerse evaluaciones periódicas de función hepática y las hematológicas. En caso de presentar pérdida del apetito, mareos, debilidad general, somnolencia o cualquier otro síntoma, consultar inmediatamente al médico. Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar conducir vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Puede potenciar otros depresores del sistema nervioso central.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- Inserto versión R00/2012.
- Información para prescribir versión CCDS 01030512 Mayo 2012.

Nuevas Indicaciones:

- Tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos, asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas.
- Monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.
- Profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos.

Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:

- El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con enfermedad conocida como Alpers o Alpers-Huttenlocher
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la úrea.

Advertencias y Precauciones:

Hepatotoxicidad
Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses.

Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de

hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Debe tenerse precaución al prescribir divalproato sódico a pacientes con enfermedades mitocondriales sospechosas, asociadas con mutaciones en el gen gamma polimerasa del ADN (POLG), debido al riesgo de hepatotoxicidad severa, que puede ser fatal.
Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte.

Trastornos del ciclo de la úrea
Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Comportamiento y pensamientos suicidas
Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman FAE para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con FAE se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con FAE y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado.

Interacción con antibióticos tipo Carbapenem
Los antibióticos tipo Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos:
En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia:
La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis.

Uso en el embarazo:
El ácido valproico puede producir efectos teratogénicos, tales como defectos del tubo neural (por ejemplo, espina bífida) en la descendencia de las mujeres que reciben la fármaco durante el embarazo

Por lo tanto, debe considerarse el uso del ácido valproico en las mujeres de edad reproductiva potencial, sólo después de que haber discutido plenamente los riesgos con la paciente y de sopesar los beneficios potenciales del tratamiento.

Se han reportado otras anomalías congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que implican diversos sistemas corporales), compatibles e incompatibles con la vida.

Existen reportes de retraso del desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro del autismo en la descendencia de las mujeres expuestas al ácido valproico durante el embarazo.

Los pacientes que toman valproato pueden desarrollar anormalidades de la coagulación.

Si el valproato se utiliza en el embarazo, los parámetros de la coagulación deben vigilarse cuidadosamente.

Se ha reportado insuficiencia hepática, resultando en la muerte de un recién nacido y de un niño, tras el uso del valproato durante el embarazo.

Se han recibido informes de hipoglucemia en recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo.

Hiperamonemia:
Se ha reportado hiperamonemia en asociación con la terapia del valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de función hepática normal.

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola. Si aumenta el nivel de amoníaco debe suspenderse la terapia con valproato.

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola

Hipotermia:
La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a <35°C (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia.
Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

La imaginación suicida puede ser la manifestación de ciertos trastornos psiquiátricos pre-existentes y puede persistir hasta la remisión significativa de los síntomas presentados. La supervisión cercana de los pacientes en alto riesgo debe acompañar la terapia inicial del fármaco.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere.
Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos.

Información para los pacientes:
Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y cuidadores de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Uso pediátrico:
No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de las tabletas de liberación prolongada del divalproato sódico, para la profilaxis de las cefaleas tipo migraña en pacientes menores de 18 años.

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de las tabletas de liberación prolongada del divalproato sódico, para el tratamiento de las crisis complejas parciales, las crisis de ausencia simples y complejas ni de los múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia en pacientes pediátricos menores de diez años de edad.

La experiencia ha indicado que los pacientes pediátricos menores de dos años de edad corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente.

En niños mayores de 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Uso geriátrico:
No ha sido establecida la seguridad ni la eficacia de las tabletas de liberación prolongada del divalproato sódico, en la profilaxis de la migraña en pacientes mayores de 65 años de edad.

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

- **La modificación de Indicaciones.**
- **La modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.**
- **El Inserto versión R00/2012.**
- **La Información para prescribir versión CCDS 01030512 Mayo 2012.**

**Nuevas Indicaciones:**

- **Tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos, asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas.**
- **Monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.**
- **Profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos.**

**Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:**

- **El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa**
- **El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con enfermedad conocida como Alpers o Alpers-Huttenlocher**
- **El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.**
- **El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la úrea.**

**Advertencias y Precauciones:**

**Hepatotoxicidad**
**Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento.**

**Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses.**

**Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular**

**La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.**

**El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.**

**Debe tenerse precaución al prescribir divalproato sódico a pacientes con enfermedades mitocondriales sospechosas, asociadas con mutaciones en el gen gamma polimerasa del ADN (POLG), debido al riesgo de hepatotoxicidad severa, que puede ser fatal.**
**Pancreatitis**

**Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como**

**hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte.**

**Trastornos del ciclo de la úrea**
**Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.**

**Comportamiento y pensamientos suicidas**
**Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman FAE para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con FAE se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con FAE y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado.**

**Interacción con antibióticos tipo Carbapenem**
**Los antibióticos tipo Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis.**

**Somnolencia en los ancianos:**
**En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.**

**Trombocitopenia:**
**La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis.**

**Uso en el embarazo:**
**El ácido valproico puede producir efectos teratogénicos, tales como defectos del tubo neural (por ejemplo, espina bífida) en la descendencia de las mujeres que reciben la fármaco durante el embarazo**

**Por lo tanto, debe considerarse el uso del ácido valproico en las mujeres de edad reproductiva potencial, sólo después de que haber discutido**

**plenamente los riesgos con la paciente y de sopesar los beneficios potenciales del tratamiento.**

**Se han reportado otras anomalías congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que implican diversos sistemas corporales), compatibles e incompatibles con la vida.**

**Existen reportes de retraso del desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro del autismo en la descendencia de las mujeres expuestas al ácido valproico durante el embarazo.**

**Los pacientes que toman valproato pueden desarrollar anormalidades de la coagulación.**

**Si el valproato se utiliza en el embarazo, los parámetros de la coagulación deben vigilarse cuidadosamente.**

**Se ha reportado insuficiencia hepática, resultando en la muerte de un recién nacido y de un niño, tras el uso del valproato durante el embarazo.**

**Se han recibido informes de hipoglucemia en recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo.**

**Hiperamonemia:**
**Se ha reportado hiperamonemia en asociación con la terapia del valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de función hepática normal.**

**La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola. Si aumenta el nivel de amoníaco debe suspenderse la terapia con valproato.**

**La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola**

**Hipotermia:**
**La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a <35°C (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia.**

**Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.**

**La imaginación suicida puede ser la manifestación de ciertos trastornos psiquiátricos pre-existentes y puede persistir hasta la remisión significativa de los síntomas presentados. La supervisión cercana de los pacientes en alto riesgo debe acompañar la terapia inicial del fármaco.**

**Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere.**
**Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos.**

**Información para los pacientes:**
**Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.**

**Debería informarse a los pacientes y cuidadores de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.**

**Uso pediátrico:**
**No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de las tabletas de liberación prolongada del divalproato sódico, para la profilaxis de las cefaleas tipo migraña en pacientes menores de 18 años.**

**No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de las tabletas de liberación prolongada del divalproato sódico, para el tratamiento de las crisis complejas parciales, las crisis de ausencia simples y complejas ni de los múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia en pacientes pediátricos menores de diez años de edad.**

**La experiencia ha indicado que los pacientes pediátricos menores de dos años de edad corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente.**

**En niños mayores de 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.**

**Uso geriátrico:**
**No ha sido establecida la seguridad ni la eficacia de las tabletas de liberación prolongada del divalproato sódico, en la profilaxis de la migraña en pacientes mayores de 65 años de edad.**

**3.3.13. CERTICAN® 0.1 mg TABLETAS DISPERSABLES.**
**CERTICAN® 0.25 mg TABLETAS DISPERSABLES.**
**CERTICAN® 0.25 mg TABLETAS.**
**CERTICAN® 0.5 mg TABLETAS.**
**CERTICAN® 0.75 mg TABLETAS.**
**CERTICAN® 1 mg TABLETAS.**

Expediente : 19946768/19946769/19946774/19946772/19946766/19946771.
Radicado : 12069542 / 12085594
Fecha : 2012/08/24
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta dispersable tiene 0.1 mg de everolimus.
Cada tableta dispersable tiene 0.25 mg de everolimus.
Cada tableta tiene 0.25 mg de everolimus.
Cada tableta tiene 0.5 mg de everolimus.
Cada tableta tiene 0.75 mg de everolimus.
Cada tableta tiene 1.0 mg de everolimus.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con bajo o moderado riesgo inmunológico recibiendo un trasplante alogénico renal o cardiaco en combinación con ciclosporina y corticosteroides.

Contraindicaciones: En pacientes con hipersensibilidad conocida a everolimus, sirolimus o a cualquiera de los excipientes. No ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Dosificación
- Inserto Documento fechado 12 de Octubre de 2011.
- Declaración Sucinta Documento fechado 12 de Octubre de 2011.

Nuevas Indicaciones:

Trasplante de riñón y corazón
Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En el trasplante renal y cardiaco, Certican debe utilizarse en asociación con la ciclosporina en microemulsión y con corticoesteroides.

Trasplante de hígado
Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado. En el trasplante hepático, Certican debe utilizarse en asociación con el tacrolimús y con corticoesteroides.

Nueva Dosificación Certican Tabletas Dispersables:

Posología y Administración
Sólo médicos con suficiente experiencia en la administración de un tratamiento inmunodepresor tras un trasplante de órgano y con posibilidades de controlar las concentraciones sanguíneas del everolimus deberán instituir y mantener el tratamiento con Certican.

Adultos:
Para la población general de pacientes con trasplantes renales y cardiacos se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día, administrándola lo más pronto posible después del trasplante. Para la población con trasplante hepático se recomienda una posología de 1,0 mg dos veces al día, administrando la primera dosis aproximadamente 4 semanas después del trasplante. La dosis diaria de Certican siempre debe darse en dos tomas orales (dos veces al día). Certican debe administrarse siempre con alimentos o siempre sin alimentos y al mismo tiempo que la ciclosporina en microemulsión o que el tacrolimús.
Certican debe tomarse únicamente por vía oral.

En los pacientes que reciben Certican puede ser necesario ajustar la dosis en función de las concentraciones sanguíneas alcanzadas, la tolerabilidad, la respuesta individual, el cambio de fármacos coadministrados y el cuadro clínico. La dosis puede ajustarse cada 4 o 5 días.

Pacientes de raza negra

En los pacientes de raza negra con un trasplante renal, la incidencia de episodios de rechazo agudo comprobados por biopsia fue significativamente mayor que en pacientes de otras razas. Los pocos datos disponibles indican que estos pacientes pueden necesitar dosis más elevadas de Certican para conseguir una eficacia similar a la observada con la dosis recomendada para adultos de otras razas. En la actualidad, los datos sobre la eficacia y la seguridad son demasiado escasos y no permiten hacer recomendaciones específicas sobre el uso del everolimus en pacientes de raza negra.

Uso en niños y adolescentes

No se dispone de información adecuada que justifique la administración de Certican en pacientes de estos grupos de edad. No obstante, existe información limitada sobre el uso del medicamento en pacientes pediátricos con trasplante renal.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Es escasa la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años; no obstante, no hay diferencias aparentes en la farmacocinética del everolimus entre los pacientes mayores de 65-70 años y adultos más jóvenes.

Pacientes con disfunción renal

En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática deben vigilarse de cerca las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus. En los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh), la dosis debe reducirse aproximadamente a dos tercios de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática moderada a grave (clases B o C de la escala Child-Pugh), la dosis debe reducirse a aproximadamente la mitad de la dosis normal. Los ajustes adicionales de la dosis deben basarse en los resultados del análisis farmacológico de sangre.

Análisis farmacológico de sangre

Se aconseja verificar regularmente las concentraciones sanguíneas del everolimus. Los análisis de las relaciones exposición/eficacia y exposición/seguridad han mostrado que, en los pacientes con concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus (C0) ≥ 3,0 ng/ml, es menor la incidencia de rechazo agudo (comprobado por biopsia) tras un trasplante renal, cardiaco o hepático que en los pacientes con concentraciones mínimas (C0) inferiores a 3,0 ng/ml. El límite superior del intervalo terapéutico recomendado es de 8 ng/ml. No

se han estudiado los efectos de la exposición a concentraciones superiores a 12 ng/ml. Estas concentraciones de everolimus recomendadas se basan en métodos cromatográficos.

Es particularmente importante vigilar las concentraciones sanguíneas de everolimus en estas situaciones: En los pacientes con disfunción hepática, durante la coadministración de potentes inhibidores e inductores de la CYP3A4, cuando se cambia de formulación o cuando se reduce considerablemente la dosis de ciclosporina. Las concentraciones de everolimus pueden disminuir ligeramente después de la administración del comprimido dispersable.

Lo ideal es ajustar la dosis de Certican en función de las concentraciones mínimas (C0) medidas más de 4-5 días después del último cambio de la dosis. Debido a la interacción entre la ciclosporina y el everolimus, es posible que disminuyan las concentraciones de everolimus si es muy baja la exposición a la ciclosporina (por ejemplo, concentración mínima (C0) inferior a 50 ng/ml).

Dosis de ciclosporina recomendada en el trasplante de riñón

Certican no debe administrarse de manera prolongada si se utiliza la dosis completa de ciclosporina. En los pacientes con trasplante de riñón tratados con Certican, el disminuir la exposición a la ciclosporina mejora la función renal. Según la experiencia adquirida en el estudio A2309, debe empezarse a reducir la exposición a la ciclosporina justo después del trasplante, manteniendo las concentraciones sanguíneas mínimas dentro de los siguientes límites recomendados:

Trasplante de riñón: Límites recomendados de las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

| C0 de ciclosporina deseada (ng/ml) | Mes 1 | Meses 2-3 | Meses 4-5 | Meses 6-12 |
|---|---|---|---|---|
| Grupo tratado con Certican | 100-200 | 75-150 | 50-100 | 25-50 |

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso comprobar que las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus en el estado de equilibrio sean $\geq$ 3 ng/ml. Se dispone de datos limitados sobre la administración de Certican cuando las concentraciones mínimas de ciclosporina (C0) son inferiores a 50 ng/ml o cuando las concentraciones C2 son inferiores a 350 ng/ml durante la fase de mantenimiento. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

Dosis de ciclosporina recomendada en el trasplante de corazón

Durante la fase de mantenimiento tras un trasplante de corazón, la dosis de ciclosporina debe empezarse a reducir un mes después del trasplante hasta el nivel más bajo que tolere el paciente, a fin de mejorar la función renal. Si ésta se deteriora progresivamente o si la depuración de creatinina calculada es < 60 ml/min, debe ajustarse el régimen terapéutico. En los pacientes con trasplante de corazón, la dosis de ciclosporina debe basarse en la experiencia adquirida en el estudio 2411, y confirmada en el estudio 2310, en los que se administró Certican junto con ciclosporina reduciendo las concentraciones mínimas deseadas (C0) de ciclosporina de la siguiente manera:

Trasplante de corazón: límites recomendados de las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

| C0 de ciclosporina deseada (ng/ml) | Mes 1 | Mes 2 | Meses 3-4 | Meses 5-6 | Meses 7-12 |
|---|---|---|---|---|---|
| Grupo tratado con Certican | 200-350 | 150-250 | 100-200 | 75-150 | 50-100 |

(Las concentraciones medidas figuran en el apartado Farmacodinamia).
Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso comprobar que las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus en el estado de equilibrio sean $\geq$ 3 ng/ml.

En el trasplante de corazón, se dispone de datos limitados sobre la administración de Certican cuando se reducen las concentraciones mínimas de ciclosporina (C0) a 50-100 ng/ml después de 12 meses. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

Dosis de tacrolimús recomendada en el trasplante de hígado

La exposición al tacrolimús debe reducirse en los pacientes con trasplante hepático a fin de minimizar la toxicidad renal asociada con la calcineurina. Se debe comenzar a reducir la dosis del tacrolimús aproximadamente 3 semanas después de iniciar la coadministración con Certican, hasta alcanzar concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de tacrolimús entre 3 y 5 ng/ml. La administración de Certican con la dosis completa de tacrolimús no se ha evaluado en ensayos clínicos controlados.

Nueva Dosificación Certican Tabletas:
Posología y Administración

Sólo médicos con suficiente experiencia en la administración de un tratamiento inmunodepresor tras un trasplante de órgano y con posibilidades de controlar las concentraciones sanguíneas del everolimus deberán instituir y mantener el tratamiento con Certican.

Adultos
Para la población general de pacientes con trasplantes renales y cardiacos se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día, administrándola lo más pronto posible después del trasplante. Para la población con trasplante hepático se recomienda una posología de 1,0 mg dos veces al día, administrando la primera dosis aproximadamente 4 semanas después del trasplante. La dosis diaria de Certican siempre debe darse en dos tomas orales (dos veces al día). Certican debe administrarse siempre con alimentos o siempre sin alimentos y al mismo tiempo que la ciclosporina en microemulsión o que el tacrolimús.

Certican debe tomarse únicamente por vía oral.
Los comprimidos Certican deben ingerirse enteros con un vaso de agua y no deben triturarse antes de usarlos. Para los pacientes que no pueden deglutir comprimidos, existe una presentación de Certican en comprimidos dispersables.
En los pacientes que reciben Certican puede ser necesario ajustar la dosis en función de las concentraciones sanguíneas alcanzadas, la tolerabilidad, la respuesta individual, el cambio de fármacos coadministrados y el cuadro clínico. La dosis puede ajustarse cada 4 o 5 días.

Pacientes de raza negra
En los pacientes de raza negra con un trasplante renal, la incidencia de episodios de rechazo agudo comprobados por biopsia fue significativamente mayor que en pacientes de otras razas. Los pocos datos disponibles indican que estos pacientes pueden necesitar dosis más elevadas de Certican para conseguir una eficacia similar a la observada con la dosis recomendada para adultos de otras razas. En la actualidad, los datos sobre la eficacia y la seguridad son demasiado escasos y no permiten hacer recomendaciones específicas sobre el uso del everolimus en pacientes de raza negra.

Uso en niños y adolescentes
No se dispone de información adecuada que justifique la administración de Certican en pacientes de estos grupos de edad. No obstante, existe información limitada sobre el uso del medicamento en pacientes pediátricos con trasplante renal.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Es escasa la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años; no obstante, no hay diferencias aparentes en la farmacocinética del everolimus entre los pacientes mayores de 65-70 años y adultos más jóvenes.

Pacientes con disfunción renal
En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con disfunción hepática
En los pacientes con disfunción hepática deben vigilarse de cerca las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus. En los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh), la dosis debe reducirse aproximadamente a dos tercios de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática moderada a grave (clases B o C de la escala Child-Pugh), la dosis debe reducirse a aproximadamente la mitad de la dosis normal. Los ajustes adicionales de la dosis deben basarse en los resultados del análisis farmacológico de sangre.

Análisis farmacológico de sangre
Se aconseja verificar regularmente las concentraciones sanguíneas del everolimus. Los análisis de las relaciones exposición/eficacia y exposición/seguridad han mostrado que, en los pacientes con concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus (C0) $\geq$ 3,0 ng/ml, es menor la incidencia de rechazo agudo (comprobado por biopsia) tras un trasplante renal, cardiaco o hepático que en los pacientes con concentraciones mínimas (C0) inferiores a 3,0 ng/ml. El límite superior del intervalo terapéutico recomendado es de 8 ng/ml. No se han estudiado los efectos de la exposición a concentraciones superiores a 12 ng/ml. Estas concentraciones de everolimus recomendadas se basan en métodos cromatográficos.

Es particularmente importante vigilar las concentraciones sanguíneas de everolimus en estas situaciones: en los pacientes con disfunción hepática, durante la coadministración de potentes inhibidores e inductores de la CYP3A4, cuando se cambia de formulación o cuando se reduce considerablemente la dosis de ciclosporina. Las concentraciones de everolimus pueden disminuir ligeramente después de la administración del comprimido dispersable.

Lo ideal es ajustar la dosis de Certican en función de las concentraciones mínimas (C0) medidas más de 4-5 días después del último cambio de la dosis. Debido a la interacción entre la ciclosporina y el everolimus, es posible que disminuyan las concentraciones de everolimus si es muy baja la exposición a la ciclosporina (por ejemplo, concentración mínima (C0) inferior a 50 ng/ml).

Dosis de ciclosporina recomendada en el trasplante de riñón

Certican no debe administrarse de manera prolongada si se utiliza la dosis completa de ciclosporina. En los pacientes con trasplante de riñón tratados con Certican, el disminuir la exposición a la ciclosporina mejora la función renal. Según la experiencia adquirida en el estudio A2309, debe empezarse a reducir la exposición a la ciclosporina justo después del trasplante, manteniendo las concentraciones sanguíneas mínimas dentro de los siguientes límites recomendados:

Trasplante de riñón: Límites recomendados de las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

| C0 de ciclosporina deseada (ng/ml) | Mes 1 | Meses 2-3 | Meses 4-5 | Meses 6-12 |
|---|---|---|---|---|
| Grupo tratado con Certican | 100-200 | 75-150 | 50-100 | 25-50 |

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso comprobar que las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus en el estado de equilibrio sean $\geq$ 3 ng/ml. Se dispone de datos limitados sobre la administración de Certican cuando las concentraciones mínimas de ciclosporina (C0) son inferiores a 50 ng/ml o cuando las concentraciones C2 son inferiores a 350 ng/ml durante la fase de mantenimiento. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

Dosis de ciclosporina recomendada en el trasplante de corazón
Durante la fase de mantenimiento tras un trasplante de corazón, la dosis de ciclosporina debe empezarse a reducir un mes después del trasplante hasta el nivel más bajo que tolere el paciente, a fin de mejorar la función renal. Si ésta se deteriora progresivamente o si la depuración de creatinina calculada es < 60 ml/min, debe ajustarse el régimen terapéutico. En los pacientes con trasplante de corazón, la dosis de ciclosporina debe basarse en la experiencia adquirida en el estudio 2411, y confirmada en el estudio 2310, en los que se administró Certican junto con ciclosporina reduciendo las concentraciones mínimas deseadas (C0) de ciclosporina de la siguiente manera:

Trasplante de corazón: límites recomendados de las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

| C0 de ciclosporina deseada (ng/ml) | Mes 1 | Mes 2 | Meses 3-4 | Meses 5-6 | Meses 7-12 |
|---|---|---|---|---|---|
| Grupo tratado con Certican | 200-350 | 150-250 | 100-200 | 75-150 | 50-100 |

(Las concentraciones medidas figuran en el apartado Farmacodinamia).
Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso comprobar que las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus en el estado de equilibrio sean ≥ 3 ng/ml.

En el trasplante de corazón, se dispone de datos limitados sobre la administración de Certican cuando se reducen las concentraciones mínimas de ciclosporina (C0) a 50-100 ng/ml después de 12 meses. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

Dosis de tacrolimús recomendada en el trasplante de hígado
La exposición al tacrolimús debe reducirse en los pacientes con trasplante hepático a fin de minimizar la toxicidad renal asociada con la calcineurina. Se debe comenzar a reducir la dosis del tacrolimús aproximadamente 3 semanas después de iniciar la coadministración con Certican, hasta alcanzar concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de tacrolimús entre 3 y 5 ng/ml. La administración de Certican con la dosis completa de tacrolimús no se ha evaluado en ensayos clínicos controlados.

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

- **La modificación de Indicaciones.**
- **La modificación de Dosificación**
- **El Inserto Documento fechado 12 de Octubre de 2011.**
- **La Declaración Sucinta Documento fechado 12 de Octubre de 2011.**

**Nuevas Indicaciones:**

**Trasplante de riñón y corazón**
**Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En el trasplante renal y cardiaco, Certican debe utilizarse en asociación con la ciclosporina en microemulsión y con corticoesteroides.**

**Trasplante de hígado**
**Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado. En el trasplante hepático, Certican debe utilizarse en asociación con el tacrolimús y con corticoesteroides.**

**Nueva Dosificación Certican Tabletas Dispersables:**

**Posología y Administración**
**Sólo médicos con suficiente experiencia en la administración de un tratamiento inmunodepresor tras un trasplante de órgano y con posibilidades de controlar las concentraciones sanguíneas del everolimus deberán instituir y mantener el tratamiento con Certican.**

**Adultos:**
**Para la población general de pacientes con trasplantes renales y cardiacos se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día, administrándola lo más pronto posible después del trasplante. Para la población con trasplante hepático se recomienda una posología de 1,0 mg dos veces al día, administrando la primera dosis aproximadamente 4 semanas después del trasplante. La dosis diaria de Certican siempre debe darse en dos tomas orales (dos veces al día). Certican debe administrarse siempre con alimentos o siempre sin alimentos y al mismo tiempo que la ciclosporina en microemulsión o que el tacrolimús.**
**Certican debe tomarse únicamente por vía oral.**

**En los pacientes que reciben Certican puede ser necesario ajustar la dosis en función de las concentraciones sanguíneas alcanzadas, la tolerabilidad, la respuesta individual, el cambio de fármacos coadministrados y el cuadro clínico. La dosis puede ajustarse cada 4 o 5 días.**

**Pacientes de raza negra**
**En los pacientes de raza negra con un trasplante renal, la incidencia de episodios de rechazo agudo comprobados por biopsia fue significativamente mayor que en pacientes de otras razas. Los pocos datos disponibles indican que estos pacientes pueden necesitar dosis más elevadas de Certican para conseguir una eficacia similar a la observada con la dosis recomendada para adultos de otras razas. En la actualidad, los datos sobre la eficacia y la seguridad son demasiado escasos y no permiten hacer recomendaciones específicas sobre el uso del everolimus en pacientes de raza negra.**

**Uso en niños y adolescentes**
**No se dispone de información adecuada que justifique la administración de Certican en pacientes de estos grupos de edad. No obstante, existe información limitada sobre el uso del medicamento en pacientes pediátricos con trasplante renal.**

**Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)**
**Es escasa la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años; no obstante, no hay diferencias aparentes en la farmacocinética del everolimus entre los pacientes mayores de 65-70 años y adultos más jóvenes.**

**Pacientes con disfunción renal**
**En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis.**

**Pacientes con disfunción hepática**
**En los pacientes con disfunción hepática deben vigilarse de cerca las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus. En los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh), la dosis debe reducirse aproximadamente a dos tercios de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática moderada a grave (clases B o C de la escala Child-Pugh), la dosis debe reducirse a aproximadamente la mitad de la dosis normal. Los ajustes adicionales de la dosis deben basarse en los resultados del análisis farmacológico de sangre.**

**Análisis farmacológico de sangre**
**Se aconseja verificar regularmente las concentraciones sanguíneas del everolimus. Los análisis de las relaciones exposición/eficacia y exposición/seguridad han mostrado que, en los pacientes con concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus (C0) ≥ 3,0 ng/ml, es menor la incidencia de rechazo agudo (comprobado por biopsia) tras un trasplante renal, cardiaco o hepático que en los pacientes con concentraciones mínimas (C0) inferiores a 3,0 ng/ml. El límite superior del intervalo terapéutico recomendado es de 8 ng/ml. No se han estudiado los efectos de la exposición a concentraciones superiores a 12 ng/ml. Estas concentraciones de everolimus recomendadas se basan en métodos cromatográficos.**

**Es particularmente importante vigilar las concentraciones sanguíneas de everolimus en estas situaciones: En los pacientes con disfunción hepática, durante la coadministración de potentes inhibidores e inductores de la CYP3A4, cuando se cambia de formulación o cuando se reduce considerablemente la dosis de ciclosporina. Las concentraciones de everolimus pueden disminuir ligeramente después de la administración del comprimido dispersable.**

**Lo ideal es ajustar la dosis de Certican en función de las concentraciones mínimas (C0) medidas más de 4-5 días después del último cambio de la**

**dosis. Debido a la interacción entre la ciclosporina y el everolimus, es posible que disminuyan las concentraciones de everolimus si es muy baja la exposición a la ciclosporina (por ejemplo, concentración mínima (C0) inferior a 50 ng/ml).**

**Dosis de ciclosporina recomendada en el trasplante de riñón**
**Certican no debe administrarse de manera prolongada si se utiliza la dosis completa de ciclosporina. En los pacientes con trasplante de riñón tratados con Certican, el disminuir la exposición a la ciclosporina mejora la función renal. Según la experiencia adquirida en el estudio A2309, debe empezarse a reducir la exposición a la ciclosporina justo después del trasplante, manteniendo las concentraciones sanguíneas mínimas dentro de los siguientes límites recomendados:**

**Trasplante de riñón: Límites recomendados de las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina**

| C0 de ciclosporina deseada (ng/ml) | Mes 1 | Meses 2-3 | Meses 4-5 | Meses 6-12 |
|---|---|---|---|---|
| Grupo tratado con Certican | 100-200 | 75-150 | 50-100 | 25-50 |

**Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso comprobar que las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus en el estado de equilibrio sean ≥ 3 ng/ml. Se dispone de datos limitados sobre la administración de Certican cuando las concentraciones mínimas de ciclosporina (C0) son inferiores a 50 ng/ml o cuando las concentraciones C2 son inferiores a 350 ng/ml durante la fase de mantenimiento. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.**

**Dosis de ciclosporina recomendada en el trasplante de corazón**
**Durante la fase de mantenimiento tras un trasplante de corazón, la dosis de ciclosporina debe empezarse a reducir un mes después del trasplante hasta el nivel más bajo que tolere el paciente, a fin de mejorar la función renal. Si ésta se deteriora progresivamente o si la depuración de creatinina calculada es < 60 ml/min, debe ajustarse el régimen terapéutico. En los pacientes con trasplante de corazón, la dosis de ciclosporina debe basarse en la experiencia adquirida en el estudio 2411, y confirmada en el estudio 2310, en los que se administró Certican junto con ciclosporina reduciendo las concentraciones mínimas deseadas (C0) de ciclosporina de la siguiente manera:**

**Trasplante de corazón: límites recomendados de las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina**

| C0 de ciclosporina deseada (ng/ml) | Mes 1 | Mes 2 | Meses 3-4 | Meses 5-6 | Meses 7-12 |
|---|---|---|---|---|---|
| Grupo tratado con Certican | 200-350 | 150-250 | 100-200 | 75-150 | 50-100 |

**(Las concentraciones medidas figuran en el apartado Farmacodinamia).**
**Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso comprobar que las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus en el estado de equilibrio sean ≥ 3 ng/ml.**

**En el trasplante de corazón, se dispone de datos limitados sobre la administración de Certican cuando se reducen las concentraciones mínimas de ciclosporina (C0) a 50-100 ng/ml después de 12 meses. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.**

**Dosis de tacrolimús recomendada en el trasplante de hígado**
**La exposición al tacrolimús debe reducirse en los pacientes con trasplante hepático a fin de minimizar la toxicidad renal asociada con la calcineurina. Se debe comenzar a reducir la dosis del tacrolimús aproximadamente 3 semanas después de iniciar la coadministración con Certican, hasta alcanzar concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de tacrolimús entre 3 y 5 ng/ml. La administración de Certican con la dosis completa de tacrolimús no se ha evaluado en ensayos clínicos controlados.**

**Nueva Dosificación Certican Tabletas:**
**Posología y Administración**
**Sólo médicos con suficiente experiencia en la administración de un tratamiento inmunodepresor tras un trasplante de órgano y con posibilidades de controlar las concentraciones sanguíneas del everolimus deberán instituir y mantener el tratamiento con Certican.**

**Adultos**
**Para la población general de pacientes con trasplantes renales y cardiacos se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día, administrándola lo más pronto posible después del trasplante. Para la población con trasplante hepático se recomienda una posología de 1,0 mg dos veces al día, administrando la primera dosis aproximadamente 4 semanas después del trasplante. La dosis diaria de Certican siempre debe**

**darse en dos tomas orales (dos veces al día). Certican debe administrarse siempre con alimentos o siempre sin alimentos y al mismo tiempo que la ciclosporina en microemulsión o que el tacrolimús.**

**Certican debe tomarse únicamente por vía oral.**
**Los comprimidos Certican deben ingerirse enteros con un vaso de agua y no deben triturarse antes de usarlos. Para los pacientes que no pueden deglutir comprimidos, existe una presentación de Certican en comprimidos dispersables.**
**En los pacientes que reciben Certican puede ser necesario ajustar la dosis en función de las concentraciones sanguíneas alcanzadas, la tolerabilidad, la respuesta individual, el cambio de fármacos coadministrados y el cuadro clínico. La dosis puede ajustarse cada 4 o 5 días.**

**Pacientes de raza negra**
**En los pacientes de raza negra con un trasplante renal, la incidencia de episodios de rechazo agudo comprobados por biopsia fue significativamente mayor que en pacientes de otras razas. Los pocos datos disponibles indican que estos pacientes pueden necesitar dosis más elevadas de Certican para conseguir una eficacia similar a la observada con la dosis recomendada para adultos de otras razas. En la actualidad, los datos sobre la eficacia y la seguridad son demasiado escasos y no permiten hacer recomendaciones específicas sobre el uso del everolimus en pacientes de raza negra.**

**Uso en niños y adolescentes**
**No se dispone de información adecuada que justifique la administración de Certican en pacientes de estos grupos de edad. No obstante, existe información limitada sobre el uso del medicamento en pacientes pediátricos con trasplante renal.**

**Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)**
**Es escasa la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años; no obstante, no hay diferencias aparentes en la farmacocinética del everolimus entre los pacientes mayores de 65-70 años y adultos más jóvenes.**

**Pacientes con disfunción renal**
**En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis.**

**Pacientes con disfunción hepática**
**En los pacientes con disfunción hepática deben vigilarse de cerca las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus. En los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh), la dosis**

**debe reducirse aproximadamente a dos tercios de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática moderada a grave (clases B o C de la escala Child-Pugh), la dosis debe reducirse a aproximadamente la mitad de la dosis normal. Los ajustes adicionales de la dosis deben basarse en los resultados del análisis farmacológico de sangre.**

**Análisis farmacológico de sangre**
**Se aconseja verificar regularmente las concentraciones sanguíneas del everolimus. Los análisis de las relaciones exposición/eficacia y exposición/seguridad han mostrado que, en los pacientes con concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus (C0) ≥ 3,0 ng/ml, es menor la incidencia de rechazo agudo (comprobado por biopsia) tras un trasplante renal, cardiaco o hepático que en los pacientes con concentraciones mínimas (C0) inferiores a 3,0 ng/ml. El límite superior del intervalo terapéutico recomendado es de 8 ng/ml. No se han estudiado los efectos de la exposición a concentraciones superiores a 12 ng/ml. Estas concentraciones de everolimus recomendadas se basan en métodos cromatográficos.**

**Es particularmente importante vigilar las concentraciones sanguíneas de everolimus en estas situaciones: en los pacientes con disfunción hepática, durante la coadministración de potentes inhibidores e inductores de la CYP3A4, cuando se cambia de formulación o cuando se reduce considerablemente la dosis de ciclosporina. Las concentraciones de everolimus pueden disminuir ligeramente después de la administración del comprimido dispersable.**

**Lo ideal es ajustar la dosis de Certican en función de las concentraciones mínimas (C0) medidas más de 4-5 días después del último cambio de la dosis. Debido a la interacción entre la ciclosporina y el everolimus, es posible que disminuyan las concentraciones de everolimus si es muy baja la exposición a la ciclosporina (por ejemplo, concentración mínima (C0) inferior a 50 ng/ml).**

**Dosis de ciclosporina recomendada en el trasplante de riñón**
**Certican no debe administrarse de manera prolongada si se utiliza la dosis completa de ciclosporina. En los pacientes con trasplante de riñón tratados con Certican, el disminuir la exposición a la ciclosporina mejora la función renal. Según la experiencia adquirida en el estudio A2309, debe empezarse a reducir la exposición a la ciclosporina justo después del trasplante, manteniendo las concentraciones sanguíneas mínimas dentro de los siguientes límites recomendados:**

**Trasplante de riñón: Límites recomendados de las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina**

| C0 de ciclosporina deseada (ng/ml) | Mes 1 | Meses 2-3 | Meses 4-5 | Meses 6-12 |
|---|---|---|---|---|
| Grupo tratado con Certican | 100-200 | 75-150 | 50-100 | 25-50 |

**Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso comprobar que las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus en el estado de equilibrio sean ≥ 3 ng/ml. Se dispone de datos limitados sobre la administración de Certican cuando las concentraciones mínimas de ciclosporina (C0) son inferiores a 50 ng/ml o cuando las concentraciones C2 son inferiores a 350 ng/ml durante la fase de mantenimiento. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.**

**Dosis de ciclosporina recomendada en el trasplante de corazón**
**Durante la fase de mantenimiento tras un trasplante de corazón, la dosis de ciclosporina debe empezarse a reducir un mes después del trasplante hasta el nivel más bajo que tolere el paciente, a fin de mejorar la función renal. Si ésta se deteriora progresivamente o si la depuración de creatinina calculada es < 60 ml/min, debe ajustarse el régimen terapéutico. En los pacientes con trasplante de corazón, la dosis de ciclosporina debe basarse en la experiencia adquirida en el estudio 2411, y confirmada en el estudio 2310, en los que se administró Certican junto con ciclosporina reduciendo las concentraciones mínimas deseadas (C0) de ciclosporina de la siguiente manera:**

**Trasplante de corazón: límites recomendados de las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina**

| C0 de ciclosporina deseada (ng/ml) | Mes 1 | Mes 2 | Meses 3-4 | Meses 5-6 | Meses 7-12 |
|---|---|---|---|---|---|
| Grupo tratado con Certican | 200-350 | 150-250 | 100-200 | 75-150 | 50-100 |

**(Las concentraciones medidas figuran en el apartado Farmacodinamia).**
**Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso comprobar que las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus en el estado de equilibrio sean ≥ 3 ng/ml.**

**En el trasplante de corazón, se dispone de datos limitados sobre la administración de Certican cuando se reducen las concentraciones**

**mínimas de ciclosporina (C0) a 50-100 ng/ml después de 12 meses. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.**

**Dosis de tacrolimús recomendada en el trasplante de hígado**
**La exposición al tacrolimús debe reducirse en los pacientes con trasplante hepático a fin de minimizar la toxicidad renal asociada con la calcineurina. Se debe comenzar a reducir la dosis del tacrolimús aproximadamente 3 semanas después de iniciar la coadministración con Certican, hasta alcanzar concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de tacrolimús entre 3 y 5 ng/ml. La administración de Certican con la dosis completa de tacrolimús no se ha evaluado en ensayos clínicos controlados.**

### 3.3.14. OVESTIN® ÓVULOS VAGINALES . OVESTIN® CREMA VAGINAL

Expediente : 55341 / 55342
Radicado : 12069952
Fecha : 2012/08/24
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:
Cada óvulo vaginal contiene estriol 0.50 mg.
Cada 1g de crema vaginal contiene estriol 1.00 mg.

Forma farmacéutica: Óvulo, Crema

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas del tracto urogenital por déficit de estrógenos en la menopausia natural o quirúrgica, terapia pre y post operatoria en mujeres post menopáusicas sometidas a cirugía vaginal.

Contraindicaciones: Carcinoma mamario del endometrio, leiomioma del útero, endometriosis, hemorragias vaginales no diagnosticadas, lesión hepática, procesos tromboembólicos activos, embarazo. Administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca, trastornos de la función renal o hepática, hipertensión grave y epilepsia.

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: Ovestin® Óvulos y Crema.

Terapia de reemplazo hormonal (HRT) para el tratamiento de la atrofia del tracto urogenital inferior relacionada con deficiencia estrogénica.
Tratamiento pre y postoperatorio en mujeres posmenopáusicas sometidas a cirugía vaginal.
Ayuda diagnóstica en el caso de un frotis cervical atrófico dudoso.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe anexar estudios clínicos que demuestren la efectividad y seguridad del producto en la indicación propuesta.**

### 3.3.15. REMICADE POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE.

Expediente : 19905280
Radicado : 12069947
Fecha : 2012/08/24
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada frasco vial contiene infliximab 100 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Control de los síntomas y signos de la enfermedad de Crohn de moderada a severa, en pacientes que responden en forma inadecuada a los tratamientos convencionales y en la enfermedad de Crohn fistulizante. Medicamento alternativo para el manejo de la artritis reumatoidea. Espondodilitis anquilosante artritis psoriásica. Psoriasis moderada a severa como medicamento de segunda línea en pacientes con psoriasis moderada a severa. En el tratamiento de la colitis ulcerativa activa, incluyendo la inducción y mantenimiento de la cicatrización de la remisión clínica, inducción y mantenimiento de la cicatrización de la mucosa y reducción o retiro de corticosteroides, en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto o a proteínas murínicas. Pacientes con sepsis. Pacientes menores de 18 años. Embarazo y lactancia. Uso de especialista. Existe una relación de riesgo entre el uso de estos medicamentos en psoriasis y el desarrollo de leucemia (mieloide aguda, linfocítica crónica y mieloide crónica).

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.
- Información para prescribir versión marzo 14 de 2012.

Nuevas Indicaciones: Control de los síntomas y signos de la enfermedad de Crohn de moderada a severa, en pacientes adultos y pediátricos que responden en forma inadecuada a los tratamientos convencionales y en la enfermedad de Crohn fistulizante.

Medicamento alternativo para el manejo de la artritis reumatoidea. Espondodilitis anquilosante. Artritis psoriásica. Psoriasis moderada a severa como medicamento de segunda línea en pacientes con psoriasis moderada a severa.

Tratamiento de la colitis ulcerativa activa, incluyendo la inducción y mantenimiento de la cicatrización de la remisión clínica, inducción y mantenimiento de la cicatrización de la mucosa y reducción o retiro de corticosteroides, en pacientes adultos y pediátricos que presentan una respuesta inadecuada a la terapia convencional.
Psoriasis en uñas.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda NO aceptar la modificación de indicaciones y la Información para prescribir porque el proceso de recuperación de la psoriasis en uñas hace parte del proceso de mejoría en la enfermedad de base como lo demuestra el estudio EXPRESS**

### 3.3.16. SIMPONI® SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20018951
Radicado : 12065931
Fecha : 2012/08/10
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada jeringa prellenada contiene: Golimumab 50 mg (100 mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Artritis reumatoide (AR): Simponi® en combinación con Metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (fames), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Artritis psoriásica: Simponi® en combinación con (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) no ha sido adecuada. Espondilitis anquilosante (EA): Simponi® está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No se recomienda el uso de simponi en mujeres embarazadas y en lactancia. Niños menores de 18 años.

Precauciones:
• Infecciones.
• Tuberculosis.
• Reactivación de virus de la hepatitis B.
• Neoplasias y trastornos linfoproliferativos.
• Neoplasias pediátricas.
• Linfoma y leucemia.
• Neoplasias distintas al linfoma.
• Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).
• Trastornos neurológicos.
• Reacciones hematológicas.
• Administración concomitante de antagonistas del TNF y anakinra.
• Administración concomitante de antagonistas del TNF y abatacept.
Cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de infección.
• Vacunas.
• Reacciones alérgicas.
• Sensibilidad al látex.

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

- Información para prescribir versión abril 4 de 2012, incluye nueva indicación

Nuevas indicaciones: Artritis reumatoide (AR):
Simponi®, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Artritis Psoriásica (APs):
Simponi®, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriasica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Espondilitis anquilosante (EA):
Simponi® está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hemorragia vaginal no diagnosticada. Presencia o sospecha de tumores malignos sensibles a los esteroides sexuales; Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).

Presencia o historia de enfermedad hepática mientras los valores de la función hepática no hayan retornado a lo normal.; desorden tromboembólico venoso activo; embarazo conocido o sospechoso.

**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 Información para prescribir versión abril 4 de 2012, incluye nueva indicación**

**Nuevas indicaciones: Artritis reumatoide (AR):**
**Simponi®, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.**

**Artritis Psoriásica (APs):**
**Simponi®, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriasica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.**

**Espondilitis anquilosante (EA):**
**Simponi® está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hemorragia vaginal no diagnosticada. Presencia o sospecha de tumores malignos sensibles a los esteroides sexuales; Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).**

**Presencia o historia de enfermedad hepática mientras los valores de la función hepática no hayan retornado a lo normal.; desorden tromboembólico venoso activo; embarazo conocido o sospechoso.**

## 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

### 3.4.1. ORGALUTRAN® 0,25 mg / 0,5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19917834
Radicado : 12059097
Fecha : 2012/07/19
Interesado : Schering Plough S.A. (MSD colombia SAS)

Composición: Cada jeringa prellenada con 0.5 mL de solución contiene ganirelix 0.25 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Prevención de picos prematuros de hormona luteinizante en mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada para técnicas de reproducción asistida.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes, hipersensibilidad a la hormona liberadora de gonadotropinas o a

cualquiera de sus análogos, insuficiencia moderada o grave de la función renal o hepática, embarazo o lactancia.

Debe tenerse especial cuidado en caso de mujeres con signos y síntomas de situaciones de alergia activa. En ausencia de experiencia clínica no se aconseja este tratamiento en mujeres en situaciones de alergia grave. Durante o después de la estimulación ovárica puede producirse un síndrome de hiperestimulación ovárica. Este síndrome debe considerarse como un riesgo intrínseco de la estimulación gonadotropica y debe ser tratado en forma sintomática (indicando reposo, infusión intravenosa de electrolitos, o expansores del plasma y heparina). No se ha establecido la seguridad y eficacia del medicamento en mujeres que pesan menos de 50 kilos o más de 90 kilos.

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 052012 de Mayo de 2012.
- Información para prescribir Versión 052012 de Mayo de 2012.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes, hipersensibilidad a la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) o a cualquiera de sus análogos, insuficiencia moderada o grave de la función renal o hepática, embarazo o lactancia. Debe tenerse especial cuidado en caso de mujeres con signos y síntomas de situaciones de alergia activa.

Durante la vigilancia post-mercadeo, se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad a partir de la primera dosis,

En ausencia de experiencia clínica, no se recomienda este tratamiento en mujeres en situaciones de alergia grave.

El empaque de este medicamento contiene látex de caucho natural el cual ocasiona reacciones alérgicas.

Durante o después de la estimulación ovárica puede producirse un síndrome de hiperestimulación ovárica. Este síndrome debe considerarse como un riesgo intrínseco de la estimulación gonadotrópica y debe ser tratado en forma sintomática (indicando reposo, infusión intravenosa de electrolitos o expansores del plasma y heparina).

Debido a que con frecuencia las mujeres infértiles sometidas a reproducción asistida, y particularmente a FIV (fecundación in vitro), tienen anomalías de las trompas de Falopio la incidencia de embarazos ectópicos podría aumentar. Por lo tanto, es importante la confirmación temprana de embarazo intrauterino mediante ecografía.

La incidencia de malformaciones congénitas después de Tecnologías de Reproducción Asistida (ART) puede ser ligeramente más elevado que después de concepciones espontáneas. Se cree que esta incidencia ligeramente más elevada está relacionada con diferencias en las características de los progenitores (por ej., edad de la madre, características del semen) y con una mayor incidencia de gestaciones múltiples después de la ART. No existen indicios de que el uso de antagonistas de la GnRH durante el uso de ART esté asociado con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. En los estudios clínicos que evaluaron más de 1000 neonatos se demostró que la incidencia de malformaciones congénitas en niños nacidos después del tratamiento de COH (Hiperestimulación ovárica controlada) con el medicamento es comparable a la reportada después del tratamiento de COH utilizando un agonista de la GnRH.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del medicamento en mujeres que pesan menos de 50 kg o más de 90 kg.

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

- **La modificación de Contraindicaciones.**
- **El Inserto 052012 de Mayo de 2012.**
- **La Información para prescribir Versión 052012 de Mayo de 2012.**

**Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes, hipersensibilidad a la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) o a cualquiera de sus análogos, insuficiencia moderada o grave de la función renal o hepática, embarazo o lactancia. Debe tenerse especial cuidado en caso de mujeres con signos y síntomas de situaciones de alergia activa.**

**Durante la vigilancia post-mercadeo, se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad a partir de la primera dosis,**

**En ausencia de experiencia clínica, no se recomienda este tratamiento en mujeres en situaciones de alergia grave.**

**El empaque de este medicamento contiene látex de caucho natural el cual ocasiona reacciones alérgicas.**

**Durante o después de la estimulación ovárica puede producirse un síndrome de hiperestimulación ovárica. Este síndrome debe considerarse como un riesgo intrínseco de la estimulación gonadotrópica y debe ser tratado en forma sintomática (indicando reposo, infusión intravenosa de electrolitos o expansores del plasma y heparina).**

**Debido a que con frecuencia las mujeres infértiles sometidas a reproducción asistida, y particularmente a FIV (fecundación in vitro), tienen anomalías de las trompas de Falopio la incidencia de embarazos ectópicos podría aumentar. Por lo tanto, es importante la confirmación temprana de embarazo intrauterino mediante ecografía.**

**La incidencia de malformaciones congénitas después de Tecnologías de Reproducción Asistida (ART) puede ser ligeramente más elevado que después de concepciones espontáneas. Se cree que esta incidencia ligeramente más elevada está relacionada con diferencias en las características de los progenitores (por ej., edad de la madre, características del semen) y con una mayor incidencia de gestaciones múltiples después de la ART. No existen indicios de que el uso de antagonistas de la GnRH durante el uso de ART esté asociado con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. En los estudios clínicos que evaluaron más de 1000 neonatos se demostró que la incidencia de malformaciones congénitas en niños nacidos después del tratamiento de COH (Hiperestimulación ovárica controlada) con el medicamento es comparable a la reportada después del tratamiento de COH utilizando un agonista de la GnRH.**

**No se ha establecido la seguridad y la eficacia del medicamento en mujeres que pesan menos de 50 kg o más de 90 kg.**

### 3.4.2. BUCOSEPTOL TABLETAS

Expediente : 22385
Radicado : 12059763
Fecha : 2012/07/23
Interesado : Laboratorios Neo Ltda.

Composición: Cada tableta contiene decalinio cloruro 0,25 mg benzocaína 15 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiséptico bucofaríngeo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la benzocaína y al decalinio cloruro.

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 la dosificación.
- Fijación de contraindicaciones y advertencias.

Nuevas Contraindicaciones:
Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la benzocaína y al decalinio cloruro
Advertencias: Lea cuidadosamente el instructivo al paciente.

Nueva Dosificación: Adultos y niños mayores de 12 años, dejar disolver en la boca una tableta cada 3 ó 4 horas.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión del concepto, por cuanto considera que dicha solicitud requiere mayor estudio.**

### 3.4.3. PROLIA

Expediente : 20028103
Radicado : 12060855
Fecha : 2012/07/25
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene denosumab 60 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

Contraindicaciones: Hipocalcemia. Advertencias y precauciones: es importante que se instruya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes. Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D antes de iniciar la terapia.
Se recomienda instituir vigilancia clínica de los niveles de calcio en los pacientes que pueden padecer hipocalcemia. Pueden desarrollarse infecciones cutáneas. Se puede presentar osteonecrosis mandibular.

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, Advertencias y Precauciones.
- Información para prescribir versión CCDS9/IPI05 (30-May-2012).

Nuevas contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
Advertencias y Precauciones: Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciban Prolia.

Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D antes de iniciar la terapia. Se recomienda instituir una vigilancia clínica de los niveles de calcio en aquellos pacientes predispuestos a padecer hipocalcemia.

Los pacientes bajo tratamiento con Prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a su hospitalización; este tipo de infecciones fueron más frecuentes en el grupo tratado con denosumab (0.4%) que en el grupo tratado con placebo (0.1%). La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y denosumab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (ONJ, por sus siglas en inglés) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. ONJ fue reportado raramente en pacientes con osteoporosis recibiendo 60 mg cada 6 meses.

Prolia contiene el mismo activo (denosumab) de Xgeva™. Pacientes recibiendo Prolia no deben recibir Xgeva.

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

- **Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.**
- **Información para prescribir versión CCDS9/IPI05 (30-May-2012).**

**Nuevas contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.**
**Advertencias y Precauciones: Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciban Prolia.**

**Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D antes de iniciar la terapia. Se recomienda instituir una vigilancia clínica de los niveles de calcio en aquellos pacientes predispuestos a padecer hipocalcemia.**

**Los pacientes bajo tratamiento con Prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a su hospitalización; este tipo de infecciones fueron más frecuentes en el grupo tratado con denosumab (0.4%) que en el grupo tratado con placebo (0.1%). La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y denosumab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.**

**Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (ONJ, por sus siglas en inglés) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. ONJ fue reportado raramente en pacientes con osteoporosis recibiendo 60 mg cada 6 meses.**

**Prolia contiene el mismo activo (denosumab) de Xgeva™. Pacientes recibiendo Prolia no deben recibir Xgeva.**

### 3.4.4. VASTAREL® MR

Expediente : 19942431
Radicado : 12060586
Fecha : 2012/07/25
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada tableta con película de liberación modificada contiene 35 mg trimetazidina diclorhidrato.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Antianginoso.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia.

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

- Modificación de Contraindicaciones.
- Inserto versión 06.2012
- Resumen de las Características del Producto versión 06.2012

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la trimetazidina o a uno de los excipientes.
- Enfermedad de Parkinson, síntomas parkinsonianos, temblores, síndrome de piernas inquietas y otros desordenes relacionados con el movimiento
- Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min).

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

- **La modificación de Contraindicaciones.**
- **El Inserto versión 06.2012**
- **El resumen de las Características del Producto versión 06.2012**

**Nuevas contraindicaciones:**

- **Hipersensibilidad a la trimetazidina o a uno de los excipientes.**
- **Enfermedad de Parkinson, síntomas parkinsonianos, temblores, síndrome de piernas inquietas y otros desordenes relacionados con el movimiento**
- **Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min).**

## 3.4.5. VOLTAREN EMULGEL

Expediente : 227297
Radicado : 12061586
Fecha : 2012/07/26
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 g de gel contienen diclofenaco dietilamina 1,16 g equivalente a diclofenaco sódico 1 g.

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Coadyuvante el tratamiento de inflamaciones de origen traumático, formas localizadas de traumatismo extraarticular y afecciones reumáticas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula, pacientes a quienes el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos AINEs les causa reacciones alérgicas, ataque asmático, urticaria o rinitis aguda. No aplicar sobre heridas abiertas, evitar el contacto con los ojos y mucosas.

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

- Unificación y actualización de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Inserto versión 05/2012.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:
Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes. Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica que puede incluir síntomas como: Erupciones en la piel como ampollas o urticaria, inflamación en la cara o lengua, ataque asmático, o rinitis aguda después de utilizar diclofenaco o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE)/analgésico como ácido acetilsalicílico o ibuprofeno.

Precauciones y Advertencias: Aplicar Voltaren® Emulgel® solamente sobre la piel intacta; evite la aplicación sobre la piel irritada, heridas abiertas o membranas mucosas. Así mismo evite la aplicación en los ojos o cerca de los mismos. Si esto ocurre, lavar con abundante agua y consultar con el médico.
Voltaren® Emulgel® se puede utilizar con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético.

Voltaren® Emulgel® no debe ser ingerido.
La formulación contiene propilenglicol y benzilbenzoato, los cuales pueden causar irritación en la piel en algunas personas.

**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 unificación y actualización de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **El Inserto versión 05/2012.**

**Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:**
**Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes. Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica que puede incluir síntomas como: Erupciones en la piel como ampollas o urticaria, inflamación en la cara o lengua, ataque asmático, o rinitis aguda después de utilizar diclofenaco o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE)/analgésico como ácido acetilsalicílico o ibuprofeno.**

**Precauciones y Advertencias: Aplicar Voltaren® Emulgel® solamente sobre la piel intacta; evite la aplicación sobre la piel irritada, heridas abiertas o membranas mucosas. Así mismo evite la aplicación en los ojos o cerca de los mismos. Si esto ocurre, lavar con abundante agua y consultar con el médico.**
**Voltaren® Emulgel® se puede utilizar con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético.**

**Voltaren® Emulgel® no debe ser ingerido.**
**La formulación contiene propilenglicol y benzilbenzoato, los cuales pueden causar irritación en la piel en algunas personas.**

### 3.4.6. ONGLYZA® 2.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS. ONGLYZA® 5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Expediente : 20017614 / 20017613
Radicado : 12061532
Fecha : 2012/07/26
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 2,98 mg de Saxagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a 2.5 mg de Saxagliptina
- Cada tableta recubierta contiene 5,95 mg de Saxagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a 5 mg de Saxagliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Monoterapia y terapia combinada: Onglyza® (saxagliptina) está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con antecedentes de cualquier reacción grave por hipersensibilidad a Onglyza. Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, en pacientes con enfermedad renal en estado terminal que requieran hemodiálisis y en pacientes que estén consumiendo inhibidores potentes de CYP3A4/5. No debe usarse para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 ni de la cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en estos casos. Sólo debe usarse durante el embarazo en caso de necesidad absoluta. No ha sido estudiado en combinación con insulina. Debe tenerse precaución al administrar Onglyza a mujeres en período de lactancia. No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Onglyza en pacientes pediátricos. Es posible que se requiera una dosis menor del secretagogo de insulina, para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se lo usa en combinación con Onglyza.

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

- Modificación de Contraindicaciones.
- Inserto versión CV.000-694-719.3.0 Fecha de Revisión de texto: Julio 2012.
- Información para prescribir Clave 2-2012. Julio 2012

Nuevas Contraindicaciones: Antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a Onglyza®.

Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, en pacientes con enfermedad renal en estado terminal que requieran hemodiálisis y en pacientes que estén consumiendo inhibidores potentes de CYP3A4/5.

No debe usarse para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 ni de la cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en estos casos. Sólo debe usarse durante el embarazo en caso de necesidad absoluta.

Debe tenerse precaución al administrar Onglyza a mujeres en período de lactancia. No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Onglyza en pacientes pediátricos.

Es posible que se requiera una dosis menor del secretagogo de insulina, para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se lo usa en combinación con Onglyza.

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

- **La modificación de Contraindicaciones.**
- **El Inserto versión CV.000-694-719.3.0 Fecha de Revisión de texto: Julio 2012.**
- **La Información para prescribir Clave 2-2012. Julio 2012**

**Nuevas Contraindicaciones: Antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a Onglyza®.**

**Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, en pacientes con enfermedad renal en estado terminal que requieran hemodiálisis y en pacientes que estén consumiendo inhibidores potentes de CYP3A4/5.**

**No debe usarse para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 ni de la cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en estos casos. Sólo debe usarse durante el embarazo en caso de necesidad absoluta.**

**Debe tenerse precaución al administrar Onglyza a mujeres en período de lactancia. No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Onglyza en pacientes pediátricos.**

**Es posible que se requiera una dosis menor del secretagogo de insulina, para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se lo usa en combinación con Onglyza.**

### 3.4.7. LAMISIL SOLUCIÓN 1%

Expediente : 226454
Radicado : 12061580 / 12063448
Fecha : 2012/07/26
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: 100 mL de solución contienen clorhidrato de terbinafina equivalente a terbinafina base 0,88g. Cetomacrogol, propilenglicol, etanol al 96% y agua purificada.

Forma farmacéutica: Solución tópica

Indicaciones: Infecciones fúngicas de la piel producidas por dermatofitos.

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia e insuficiencia hepática o renal. Hipersensibilidad a la terbinafina o a cualquiera de los excipientes contenidos en el producto. Si las lesiones no mejoran en una semana, debe consultar a su médico.

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 advertencias.
- Modificación de grupo etario.
- Inserto versión 06/2012.

Nuevas precauciones y Advertencias: Lamisil® Spray Solución solo debe usarse externamente. No aplicar en la boca, ni en las infecciones vaginales. Evite el contacto con los ojos. Si el producto entra accidentalmente en contacto con los ojos, lávelos cuidadosamente con agua fría. Debe usarse con precaución en heridas abiertas, pues contiene alcohol y propilenglicol, los cuales podrían causar irritación. No inhale el spray.

Consulte a su médico si la infección causada por el hongo está muy extendida o si afecta a las uñas.

Si usted o alguien ingiere accidentalmente Lamisil® Spray Solución por favor consulte con su médico que debe hacer

Si los síntomas persisten o empeoran después de transcurridas 2 semanas a partir del inicio del tratamiento, consulte a su médico.

Nuevo Grupo Etario: Adultos y mayores de 18 años: Antes de aplicar Lamisil® Spray Solución lave con cuidado las zonas afectadas con un paño de algodón y agua templada y séquelas cuidadosamente. Pie de atleta (hongos en la piel de los pies, infecciones superficiales de la piel causados por hongos en las manos, tórax, ingles o axilas (tiña o tinea inguinal y tiña o tinea corporal): Aplicar sin untar, en el área afectada y piel circundante, una vez al día durante 1 semana (7 días).

Tiña o tinea versicolor (pitiriasis versicolor): Aplicar sin untar en el área afectada y piel circundante dos veces al día durante una semana (7 días).
Use el producto por el tiempo recomendado, incluso si la infección parece mejorar en pocos días.

Si usted está tratando una infección en zonas plegadas del cuerpo, puede cubrir el área afectada con una gasa limpia, especialmente en las noches; cada vez que aplique el producto utilice una nueva gasa

Lávese las manos después de tocar la piel afectada. Para evitar la reaparición de la infección siga correctamente el modo de empleo. Aunque la infección parezca mejorar en pocos días, use la solución durante el tiempo indicado. Si los síntomas persisten o empeoran después de transcurridas 2 semanas a partir del inicio del tratamiento, consulte a su médico.

Si usted olvida una aplicación del spray, aplíquelo tan pronto como sea posible y luego continúe con su uso normal. Si usted sólo recordó la aplicación al momento de la próxima aplicación, solo aplique la cantidad usual y continúe su uso normal. No coloque una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Mediante radicado 12063448 del 2012 / 08 / 02 el interesado presenta desistimiento al tramite de la referencia.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento al trámite solicitado con el radicado 12061580 y procede de conformidad.**

### 3.4.8. DUO-DECADRON®SUSPENSIÓN INYECTABLE 1 mL. DUO-DECADRONSUSPENSION INYECTABLE 2 mL.

Expediente : 19959949 / 28346
Radicado : 12061570
Fecha : 2012/07/26

Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición:
Cada Jeringa Prellenada de Duo Decadron® de 1 mL contiene dexametasona acetato equivalente a dexametasona 8 mg y dexametasona sodio fosfato equivalente a dexametasona 2 mg.

Cada Jeringa Prellenada de Duo Decadron® de 2 ml contiene dexametasona acetato equivalente a dexametasona 16 mg y dexametasona sodio fosfato equivalente a dexametasona 4 mg.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable jeringa prellenada.

Indicaciones: Terapia corticosteroide.

Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis grave. Psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosos activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos. Embarazo, 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 Contraindicaciones.
- Inserto versión 20 de junio de 2012.

Nuevas Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones micóticas sistémicas, osteoporosis grave. Psicosis o antecedentes de las mismas; Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos. Por su contenido de Alcohol Bencílico está contraindicado en lactantes y/o niños prematuros. Embarazo y lactancia.

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

- **La modificación de Contraindicaciones.**
- **El Inserto versión 20 de junio de 2012.**

**Nuevas Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones micóticas sistémicas, osteoporosis grave. Psicosis o antecedentes de las mismas; Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos. Por su contenido de Alcohol Bencílico está contraindicado en lactantes y/o niños prematuros. Embarazo y lactancia.**

### 3.4.9. TETAVAX VACUNA INYECTABLE

Expediente : 29151
Radicado : 12062308
Fecha : 2012/07/30
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Una dosis (0,5 ml) contiene:
Toxoide tetánico …… > 40 U.I
Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado……. 0,6 mg A

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización activa contra el tétanos.

Contraindicaciones: Enfermedades infecciosas agudas o crónicas en curso. Adminístrese con precaución en niños con predisposición a convulsiones.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Inserto versión 12 /2010
- Se modifica redacción de contraindicaciones.
- Se adiciona reacción adversa potencial sindrome Guillain Barré y neuropatía del plexo. Se adiciona apnea.

Nuevas modificación de contraindicaciones: Modificación en la contraindicación de fiebre y dolencia aguda en inserto.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza**

**la emisión del concepto, por cuanto considera que dicha solicitud requiere mayor estudio.**

### 3.4.10. TELZIR®
### TELZIR SUSPENSIÓN

Expediente : 19949247 / 19991050
Radicado : 12062531
Fecha : 2012/07/31
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene fosamprenavir cálcico equivalente a fosamprenavir 700 mg
Cada mL contiene fosamprenavir cálcico 61 equivalente a fosamprenavir 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta, Suspensión

Indicaciones: Indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al fosamprenavir, amprenavir, o a cualquiera de los excipientes contenidos en las formulaciones.

La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). La coadministración puede producir una inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos y crear un potencial de eventos adversos graves o potencialmente mortales, o ambos, como arritmia cardiaca (por ejemplo, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida) hipotensión (por ejemplo, el bloqueador alfa alfuzosina), sedación prolongada o depresión respiratoria (por ejemplo, triazolam, midazolam) o isquemia o vasoespasmo periférico (por ejemplo, Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina). La combinación de Telzir/Ritonavir no debe administrarse concomitantemente con sildenafil cuando se utilice en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (para el uso de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil. Existe un mayor potencial de eventos adversos serios asociados con Sildenafil. Si la formulación Telzir se coadministra con Ritonavir, también se contraindican los agentes antiarrítmicos Flecainida y Propafenona. La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con Rifampicina, debido a que se esperaría una gran disminución en las concentraciones plasmáticas de Amprenavir.

Precauciones y advertencias: Se debe advertir a los pacientes que la formulación Telzir, o cualquier otra terapia antirretrovírica actual, no curan el VIH, pues aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. No se ha demostrado que las terapias antirretrovíricas actuales, incluyendo Telzir, prevengan el riesgo de transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas. Telzir contiene un grupo sulfonamida. Se desconoce el potencial de sensibilidad cruzada entre fármacos de la clase sulfonamida y Telzir. En estudios fundamentales realizados con Telzir, no se encontraron indicios que indicaran un aumento en el riesgo de ocurrencia de exantemas en pacientes con antecedentes de alergia a las sulfonamidas que recibieron Telzir, frente a aquellos que recibieron Telzir y no presentaron alergias a las sulfonamidas. Sin embargo, la formulación Telzir debe emplearse con precaución en aquellos pacientes con alergias conocidas a las sulfonamidas. No se han establecido la farmacocinética, seguridad y eficacia de Telzir en niños menores de 4 semanas. El uso de Telzir con Ritonavir, a dosis superiores a las aprobadas, ha producido elevaciones en las concentraciones de aminotransferasas en algunas personas, por lo cual no se recomienda su uso.

Insuficiencia hepática / renal: La principal ruta metabólica y de excreción del Amprenavir es la hepática, por lo que debe tenerse precaución y usar dosis reducidas al administrar Telzir con o sin Ritonavir a pacientes adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Existe la posibilidad de que los pacientes con hepatitis B o C subyacente, o que presenten elevaciones muy manifiestas en las concentraciones de aminotransferasas antes del tratamiento, se encuentren en mayor riesgo de desarrollar aumentos en las concentraciones de aminotransferasas. Antes de iniciar la terapia, y a intervalos periódicos de tiempo durante el tratamiento, deberán realizarse pruebas de laboratorio adecuadas. Debido a la insignificante depuración renal del Amprenavir, no se esperan concentraciones plasmáticas elevadas en pacientes con insuficiencia renal. Como el Amprenavir exhibe un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas, es poco probable que pueda eliminarse significativamente a través de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Medicamentos - interacciones potenciales: El amprenavir, al igual que otros inhibidores de la proteasa del VIH, es un inhibidor de la enzima 3A4 del citocromo P450. La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos de la CYP3A4. También existen otros agentes capaces de generar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, por lo que se aconseja tener precaución cada vez que se

coadministre la formulación Telzir con medicamentos inductores, inhibidores o sustratos de la CYP3A4. No se recomienda la administración concomitante de Telzir y halofantrina, ya que podrían producirse aumentos en las concentraciones de halofantrina, lo cual elevaría potencialmente el riesgo de incidencia de efectos adversos graves, como por ejemplo arritmias cardiacas. No se recomienda la administración concomitante de Telzir y delavirdina, debido a que se han observado reducciones significativas en las concentraciones de este último fármaco. No se recomienda la administración concomitante de Telzir (sin ritonavir) y raltegravir debido a que se ha observado una significativa reducción en las concentraciones de ambos amprenavir y raltegravir. Los inhibidores de la HMG-COA reductasa, lovastatina y simvastatina, son altamente dependientes de la CYP3A4 para su metabolismo, por lo que no se recomienda el uso concomitante de Telzir con simvastatina o lovastatina, debido al aumento en el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis. Se debe tener precaución al emplear Telzir en forma concomitante con atorvastatina, la cual se metaboliza en menor grado a través de la CYP3A4. En esta situación, se debe considerar hacer una reducción en la dosificación de atorvastatina. Si se indica un tratamiento con algún inhibidor de la HMG-COA reductasa, se recomienda administrar pravastatina o fluvastatina. No se recomienda el uso concomitante de Telzir con ritonavir y propionato de fluticasona, u otros glucocorticoesteroides metabolizados por la isoenzima CYP3A4, a menos que el beneficio potencial del tratamiento exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos debidos a corticoesteroides, incluyendo síndrome de cushing e insuficiencia suprarrenal. Aunque no se ha(n) dilucidado la(s) isoenzima(s) responsable(s) del metabolismo del bepridil, las rutas metabólicas primordialmente responsables de su metabolismo son mediadas por el sistema de la enzima CYP450. Debido a que el amprenavir es un inhibidor de la isoenzima CYP 3A4, la cual es la isoenzima del CYP450 que con mayor frecuencia es responsable del metabolismo de fármacos, y debido a que el aumento en el grado de exposición plasmática al bepridil puede aumentar el riesgo de ocurrencia de arritmias potencialmente mortales, debe tenerse precaución al coadministrar Telzir y Bepridil. Se pueden presentar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, entre el amprenavir y la amiodarona, Lidocaína (sistémica), antidepresivos Tricíclicos, Quinidina y Warfarina. Se recomienda vigilar la concentración (vigilar la razón internacional normalizada de la Warfarina) de estos agentes, ya que esto minimiza el riesgo de que se presenten problemas potenciales de seguridad con el uso concomitante. No se recomienda el uso concomitante de inhibidores de PDE5 (p.ej., Sildenafil) para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben tratamiento con Telzir. Sería de esperarse que el uso concomitante de Telzir con inhibidores de PDE5 aumentara sustancialmente las concentraciones de este inhibidor, lo cual podría dar lugar a efectos adversos asociados con el inhibidor de PDE5, incluyendo hipotensión, síncope,

cambios visuales y priapismo. La coadministración de amprenavir con rifabutina produce un aumento del 200% en las concentraciones plasmáticas de Rifabutina (ABC). Se recomienda hacer una reducción en la dosificación de Rifabutina de cuando menos un 50% de la dosis recomendada, al administrar este medicamento junto con telzir. Al coadministrar ritonavir, sería de esperarse que se produjera un mayor aumento en las concentraciones de rifabutina. Al administrar este medicamento junto con Telzir y ritonavir, se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 75% de la dosis recomendada. Se debe instituir una vigilancia clínica de los pacientes. No se recomienda el uso concomitante de Telzir con productos que contengan Hypericum perforatum (también conocido como hipérico o hierba de San Juan). Un estudio farmacocinético realizado con indinavir indica que el Hypericum perforatum es capaz de reducir las concentraciones séricas de amprenavir, cuando se administran en forma concomitante. Debido a que puede aumentar en el riesgo de incrementos de las concentraciones de aminotransferasas hepáticas, así como alteraciones en las concentraciones hormonales por la coadministración de Telzir, Ritonavir y anticonceptivos orales, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales alternos en mujeres con potencial de procreación. No se dispone de información relacionada con la administración concomitante de Telzir y Ritonavir con estrógenos y/o progestágenos, cuando se utilizan en terapias de reemplazo hormonal. Aún no se establecen los perfiles de eficacia y seguridad de estas terapias con Telzir y Ritonavir. Exantema/reacciones cutáneas: La mayoría de los pacientes con exantemas de grado leve o moderado pueden seguir la terapia con Telzir. La administración de antihistamínicos adecuados (por ejemplo, dihidrocloruro de cetirizina) es capaz de reducir la intensidad del prurito y acelerar la resolución del exantema. Se han comunicado reacciones cutáneas severas y potencialmente mortales, con inclusión del síndrome de Stevens Johnson, en menos del 1% de los sujetos incluidos en el programa de desarrollo clínico. El tratamiento con Telzir debe suspenderse permanentemente en caso de que se presenten exantemas severos o exantemas de intensidad moderada con síntomas sistémicos o mucosos. Pacientes hemofílicos: han surgido comunicaciones de aumentos en el sangrado, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes hemofílicos, tipo A y B, tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes, se administró adicionalmente el factor VIII. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó con el tratamiento con inhibidores de la proteasa, o se reinició en caso de haberse interrumpido. Se ha suscitado alguna relación causal, aunque no se ha dilucidado el mecanismo de acción. Por tanto, se debe advertir a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de que se presente un aumento en el sangrado.

Hiperglucemia: Se ha comunicado la aparición de casos nuevos de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente, en pacientes que reciben terapia antirretrovírica, incluyendo inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron la iniciación de una terapia con insulina o antidiabéticos orales o, si ya se encontraban bajo alguna, un ajuste en la dosificación para el tratamiento de estos casos. En algunos casos, se presentó cetoacidosis diabética. No se ha establecido alguna relación causal entre la terapia con inhibidores de la proteasa y estos eventos. Redistribución de la grasa corporal: la terapia antirretrovírica de combinación, incluyendo regímenes que contienen algún inhibidor de la proteasa, se asocia con la redistribución/acumulación de grasa corporal en algunos pacientes. No se ha establecido alguna relación causal. Elevaciones de lípidos: El tratamiento con Telzir ha provocado un incremento en la concentración de triglicéridos y colesterol. Deben realizarse pruebas de triglicéridos y colesterol previamente al inicio de la terapia con Telzir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado. Síndrome de reconstitución inmunitaria: En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de Pneumocystis jiroveci (P. Carinii). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. Suspensión oral: La formulación Telzir en suspensión oral contiene parahidroxibenzoato de propilo y metilo. En algunos individuos, estos productos pueden ocasionar alguna reacción alérgica. Esta reacción puede ser retardada.

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

- Modificación de contraindicaciones, Advertencias y Precauciones
- Información para prescribir versión: GDS22/IPI016 (23-Mar-2012)

Nuevas contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:

Contraindicaciones
Tabletas y suspensión oral:

Hipersensibilidad conocida al fosamprenavir, amprenavir, o a cualquiera de los excipientes contenidos en las formulaciones.

La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). La coadministración puede producir una inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos y crear un potencial de eventos adversos graves o potencialmente mortales, o ambos, como arritmia cardiaca (por ejemplo, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida) hipotensión (por ejemplo, el bloqueador alfa alfuzosina), sedación prolongada o depresión respiratoria (por ejemplo, triazolam, midazolam) o isquemia o vasoespasmo periférico (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina).

La combinación de Telzir/ritonavir no debe administrarse concomitantemente con sildenafil cuando se utilice en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (para el uso de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil. Existe un mayor potencial de eventos adversos serios asociados con sildenafil.

Si la formulación Telzir se coadministra con ritonavir, también se contraindican los agentes antiarrítmicos flecainida y propafenona.

La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con rifampicina, debido a que se esperaría una gran disminución en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Advertencias y Precauciones
Tabletas y suspensión oral:
Se debe advertir a los pacientes que la formulación Telzir, o cualquier otra terapia antirretrovírica actual, no curan el VIH, pues aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. No se ha demostrado que las terapias antirretrovíricas actuales, incluyendo Telzir, prevengan el riesgo de transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Telzir contiene un grupo sulfonamida. Se desconoce el potencial de sensibilidad cruzada entre fármacos de la clase sulfonamida y Telzir. En estudios fundamentales realizados con Telzir, no se encontraron indicios que indicaran un aumento en el riesgo de ocurrencia de exantemas en pacientes con antecedentes de alergia a las sulfonamidas que recibieron Telzir, frente a aquellos que recibieron Telzir y no presentaron alergias a las sulfonamidas. Sin

embargo, la formulación Telzir debe emplearse con precaución en aquellos pacientes con alergias conocidas a las sulfonamidas.

No se han establecido la farmacocinética, seguridad y eficacia de telzir en niños menores de s4 semanas.

El uso de Telzir con ritonavir, a dosis superiores a las aprobadas, ha producido elevaciones en las concentraciones de aminotransferasas en algunas personas, por lo cual no se recomienda su uso.

Insuficiencia hepática / renal: La principal ruta metabólica y de excreción del amprenavir es la hepática, por lo que debe tenerse precaución y usar dosis reducidas al administrar Telzir con o sin ritonavir a pacientes adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Existe la posibilidad de que los pacientes con hepatitis B o C subyacente, o que presenten elevaciones muy manifiestas en las concentraciones de aminotransferasas antes del tratamiento, se encuentren en mayor riesgo de desarrollar aumentos en las concentraciones de aminotransferasas. Antes de iniciar la terapia, y a intervalos periódicos de tiempo durante el tratamiento, deberán realizarse pruebas de laboratorio adecuadas.

Debido a la insignificante depuración renal del amprenavir, no se esperan concentraciones plasmáticas elevadas en pacientes con insuficiencia renal. Como el amprenavir exhibe un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas, es poco probable que pueda eliminarse significativamente a través de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Medicamentos – interacciones potenciales:
El amprenavir, al igual que otros inhibidores de la proteasa del VIH, es un inhibidor de la enzima 3A4 del citocromo P450. La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos de la CYP3A4. También existen otros agentes capaces de generar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, por lo que se aconseja tener precaución cada vez que se coadministre la formulación Telzir con medicamentos inductores, inhibidores o sustratos de la CYP3A4.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir y halofantrina, ya que podrían producirse aumentos en las concentraciones de halofantrina, lo cual elevaría potencialmente el riesgo de incidencia de efectos adversos graves, como por ejemplo arritmias cardiacas.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir y delavirdina, debido a que se han observado reducciones significativas en las concentraciones de este último fármaco.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir (sin ritonavir) y raltegravir debido a que se ha observado una significativa reducción en las concentraciones de ambos amprenavir y raltegravir.

Inhibidores de la proteasa del virus de la Hepatitis C (HCV por sus siglas en inglés): Inhibidores de la proteasa del HCV tienes similitud estructural con inhibidores de la proteasa del HIV, y hay evidencia que sugiere que comparten rutas metabólicas comunes. La co-administración de Telzir con ritonavir y telaprevir resulta en una reducida exposición en estado de equilibrio a amprenavir y telaprevir, con la posibilidad de que haya concentraciones sub-terapéuticas. No se recomienda la co-administración de Telzir con ritonavir y telaprevir.

Se ha reportado interacción farmacocinética entre boceprevir y algunos inhibidores de la proteasa del HIV en combinación con ritonavir, derivando en concentraciones disminuidas de los inhibidores de la proteasa del HIV, y, en algunos casos, disminución en las concentraciones de boceprevir. Aunque no se ha estudiado la co-administración de Telzir con ritonavir y boceprevir, es posible una interacción similar, por lo tanto, no se recomienda la co-administración.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, lovastatina y simvastatina, son altamente dependientes de la CYP3A4 para su metabolismo, por lo que no se recomienda el uso concomitante de Telzir con simvastatina o lovastatina, debido al aumento en el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis. Se debe tener precaución al emplear Telzir en forma concomitante con atorvastatina, la cual se metaboliza en menor grado a través de la CYP3A4. En esta situación, se debe considerar hacer una reducción en la dosificación de atorvastatina. Si se indica un tratamiento con algún inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda administrar pravastatina o fluvastatina.

No se recomienda el uso concomitante de Telzir con ritonavir y propionato de fluticasona, u otros glucocorticoesteroides metabolizados por la isoenzima CYP3A4, a menos que el beneficio potencial del tratamiento exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos debidos a corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal.

Aunque no se ha(n) dilucidado la(s) isoenzima(s) responsable(s) del metabolismo del bepridil, las rutas metabólicas primordialmente responsables

de su metabolismo son mediadas por el sistema de la enzima CYP450. Debido a que el amprenavir es un inhibidor de la isoenzima CYP 3A4, la cual es la isoenzima del CYP450 que con mayor frecuencia es responsable del metabolismo de fármacos, y debido a que el aumento en el grado de exposición plasmática al bepridil puede aumentar el riesgo de ocurrencia de arritmias potencialmente mortales, debe tenerse precaución al coadministrar Telzir y bepridil.

Se pueden presentar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, entre el amprenavir y la amiodarona, lidocaína (sistémica), antidepresivos tricíclicos, quinidina y warfarina. Se recomienda vigilar la concentración (vigilar la Razón Internacional Normalizada de la warfarina) de estos agentes, ya que esto minimiza el riesgo de que se presenten problemas potenciales de seguridad con el uso concomitante.

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores de PDE5 (p.ej., sildenafil) para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben tratamiento con Telzir. Sería de esperarse que el el uso concomitante de Telzir con inhibidores de PDE5 aumentara sustancialmente las concentraciones de este inhibidor, lo cual podría dar lugar a efectos adversos asociados con el inhibidor de PDE5, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y priapismo.

La coadministración de amprenavir con rifabutina produce un aumento del 200% en las concentraciones plasmáticas de rifabutina (ABC). Se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 50% de la dosis recomendada, al administrar este medicamento junto con TELZIR. Al coadministrar ritonavir, sería de esperarse que se produjera un mayor aumento en las concentraciones de rifabutina. Al administrar este medicamento junto con Telzir y ritonavir, se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 75% de la dosis recomendada. Se debe instituir una vigilancia clínica de los pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de Telzir con productos que contengan Hypericum perforatum (también conocido como hipérico o hierba de San Juan). Un estudio farmacocinético realizado con indinavir indica que el Hypericum perforatum es capaz de reducir las concentraciones séricas de amprenavir, cuando se administran en forma concomitante.

Debido a que puede aumentar en el riesgo de incrementos de las concentraciones de aminotransferasas hepáticas, así como alteraciones en las concentraciones hormonales por la coadministración de Telzir, ritonavir y anticonceptivos orales, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales alternos en mujeres con potencial de procreación.

No se dispone de información relacionada con la administración concomitante de Telzir y ritonavir con estrógenos y/o progestágenos, cuando se utilizan en terapias de reemplazo hormonal. Aún no se establecen los perfiles de eficacia y seguridad de estas terapias con Telzir y ritonavir.

Exantema/reacciones cutáneas: La mayoría de los pacientes con exantemas de grado leve o moderado pueden seguir la terapia con Telzir. La administración de antihistamínicos adecuados (por ejemplo, dihidrocloruro de cetirizina) es capaz de reducir la intensidad del prurito y acelerar la resolución del exantema. Se han comunicado reacciones cutáneas severas y potencialmente mortales, con inclusión del síndrome de Stevens Johnson, en menos del 1% de los sujetos incluidos en el programa de desarrollo clínico. El tratamiento con Telzir debe suspenderse permanentemente en caso de que se presenten exantemas severos o exantemas de intensidad moderada con síntomas sistémicos o mucosos.

Pacientes hemofílicos: Han surgido comunicaciones de aumentos en el sangrado, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes hemofílicos, tipo A y B, tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes, se administró adicionalmente el factor VIII. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó con el tratamiento con inhibidores de la proteasa, o se reinició en caso de haberse interrumpido. Se ha suscitado alguna relación causal, aunque no se ha dilucidado el mecanismo de acción. Por tanto, se debe advertir a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de que se presente un aumento en el sangrado.

Hiperglucemia: Se ha comunicado la aparición de casos nuevos de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente, en pacientes que reciben terapia antirretrovírica, incluyendo inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron la iniciación de una terapia con insulina o antidiabéticos orales o, si ya se encontraban bajo alguna, un ajuste en la dosificación para el tratamiento de estos casos. En algunos casos, se presentó cetoacidosis diabética. No se ha establecido alguna relación causal entre la terapia con inhibidores de la proteasa y estos eventos.

Redistribución de la grasa corporal: La terapia antirretrovírica de combinación, incluyendo regímenes que contienen algún inhibidor de la proteasa, se asocia con la redistribución/acumulación de grasa corporal en algunos pacientes. No se ha establecido alguna relación causal.

Elevaciones de lípidos: El tratamiento con Telzir ha provocado un incremento en la concentración de triglicéridos y colesterol. Deben realizarse pruebas de

triglicéridos y colesterol previamente al inicio de la terapia con Telzir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

Síndrome de reconstitución inmunitaria: En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de Pneumocystis jiroveci (P. carinii). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoimmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

Suspensión oral:
La formulación Telzir en suspensión oral contiene parahidroxibenzoato de propilo y metilo. En algunos individuos, estos productos pueden ocasionar alguna reacción alérgica. Esta reacción puede ser retardada.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 13 de 2012 numeral 3.4.14., en el de aceptar la modificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones propuesta en el Acta citada y en la presente**

**Así mismo esta Sala recomienda aceptar la Información para prescribir versión: GDS22/IPI016 (23-Mar-2012), allegada con el radicado de la referencia**

**3.4.11. ZOFRAN ZYDIS 4 mg**
**ZOFRAN ZYDIS 8 mg**

Expediente : 229364 / 229365
Radicado : 12063425
Fecha : 2012/08/02

Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:
Cada Tableta de dispersión rápida contiene 4 mg de Ondansetron.
Cada Tableta de dispersión rápida contiene 8 mg de Ondansetron.

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones: Control de las náuseas y vómito provocados por las quimio y radioterapias citotóxicas.prevención de náuseas y vómitos postquirúrgicos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.

Advertencias y Precauciones: Se han producido comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han exhibido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5HT3. En raras ocasiones, en pacientes recibiendo ondansetron se han reportado cambios transitorios en el ECG, incluyendo prolongación del intervalo QT. Además, posteriormente a la comercialización se han reportado casos de torsade de pointes en pacientes utilizando ondansetron. Ondansetron debe ser administrado con precaución a pacientes que han o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTC. Estas condiciones incluyen a pacientes con anormalidades electrolíticas, con síndrome congénito del intervalo QT largo o pacientes tomando otros medicamentos que lleven a una prolongación del intervalo QT. Como se sabe que Zofran aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se debe vigilar a los pacientes que presenten signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración. La formulación Zofran Zydis contiene aspartamo, por lo que debe tomarse con precaución en aquellos pacientes que padecen fenilcetonuria. No se recomienda su uso durante el 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 Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- Información para prescribir versión GDS34/IPI10 (28-Junio-2012).

Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:

Contraindicaciones: Basado en reportes de hipotension profunda y pérdida de conciencia cuando se administró ondansetron con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante con apomorfina.
Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.

Advertencias y Precauciones: Se han producido comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han exhibido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5HT3.

Ondansetron genera prolongación dosis-dependiente del intervalo QT. Además, posteriormente a la comercialización se han reportado casos postmercadeo de Torsade de Pointes en pacientes utilizando ondansetron. Se debe evitar administrar ondansetron en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito. Ondansetron debe ser administrado con precaución a pacientes que han o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc, incluyendo pacientes con anormalidades electrolíticas, insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias o pacientes tomando otros medicamentos que lleven a una prolongación del intervalo QT o anormalidades electrolíticas.

Debe corregirse la hipokalemia e hipomagnesemia previamente a la administración de ondansetron.

Como se sabe que Zofran aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se debe vigilar a los pacientes que presenten signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración.

La formulación Zofran Zydis contiene aspartamo, por lo que debe tomarse con precaución en aquellos pacientes que padecen fenilcetonuria.

Embarazo y Lactancia
Embarazo
No se ha establecido el uso seguro del ondansetron durante el embarazo humano. La evaluación de los estudios realizados en animales experimentales no indica la existencia de efectos perjudiciales, directos o indirectos, que se relacionen con el desarrollo embrionario o fetal, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal. No obstante, como los estudios realizados en animales no siempre sirven para pronosticar la respuesta humana, no se recomienda el uso de Zofran durante el embarazo.

Lactancia
Las pruebas han demostrado que el ondansetron llega a la leche de los animales lactantes. Por tanto, se recomienda que las madres que reciben Zofran no deben amamantar a sus bebés.

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

- **La modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.**
- **La Información para prescribir versión GDS34/IPI10 (28-Junio-2012).**

**Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:**

**Contraindicaciones: Basado en reportes de hipotension profunda y pérdida de conciencia cuando se administró ondansetron con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante con apomorfina. Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.**

**Advertencias y Precauciones: Se han producido comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han exhibido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5HT3.**

**Ondansetron genera prolongación dosis-dependiente del intervalo QT. Además, posteriormente a la comercialización se han reportado casos postmercadeo de Torsade de Pointes en pacientes utilizando ondansetron. Se debe evitar administrar ondansetron en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito. Ondansetron debe ser administrado con precaución a pacientes que han o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc, incluyendo pacientes con anormalidades electrolíticas, insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias o pacientes tomando otros medicamentos que lleven a una prolongación del intervalo QT o anormalidades electrolíticas.**

**Debe corregirse la hipokalemia e hipomagnesemia previamente a la administración de ondansetron.**

**Como se sabe que Zofran aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se debe vigilar a los pacientes que presenten signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración.**

**La formulación Zofran Zydis contiene aspartamo, por lo que debe tomarse con precaución en aquellos pacientes que padecen fenilcetonuria.**

**Embarazo y Lactancia**
**Embarazo**

**No se ha establecido el uso seguro del ondansetron durante el embarazo humano. La evaluación de los estudios realizados en animales experimentales no indica la existencia de efectos perjudiciales, directos o indirectos, que se relacionen con el desarrollo embrionario o fetal, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal. No obstante, como los estudios realizados en animales no siempre sirven para pronosticar la respuesta humana, no se recomienda el uso de Zofran durante el embarazo.**

**Lactancia**
**Las pruebas han demostrado que el ondansetron llega a la leche de los animales lactantes. Por tanto, se recomienda que las madres que reciben Zofran no deben amamantar a sus bebés.**

### 3.4.12. ZOFRAN INYECTABLE 4 mg<br>ZOFRAN INYECTABLE 8 mg

Expediente : 39415 / 19924110
Radicado : 12063426
Fecha : 2012/08/02
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:
Cada 2 ml de solución acuosa contiene 4 mg de ondansetron como clorhidrato dihidratado.
Cada 4 mL de solución acuosa contiene 8 mg de ondansetron como clorhidrato dihidratado.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de las náuseas y el vómito inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia. También se indica en la prevención y el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.

Advertencias y precauciones: Se han producido comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han exhibido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5HT3. En raras ocasiones, en pacientes recibiendo ondansetron se han reportado cambios transitorios en el ECG, incluyendo prolongación del intervalo QT. Además, posteriormente a la

comercialización se han reportado casos de torsade de pointes en pacientes utilizando ondansetron. Ondansetron debe ser administrado con precaución a pacientes que han o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTC. Estas condiciones incluyen a pacientes con anormalidades electrolíticas, con síndrome congénito del intervalo QT largo o pacientes tomando otros medicamentos que lleven a una prolongación del intervalo QT. Como se sabe que zofran aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se debe vigilar a los pacientes que presenten signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración. No se recomienda su uso durante el embarazo y lactancia.

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

- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- Modificación de dosificación,
- Inserto versión GDS35/IPI11 (30-Jul-2012).
- Información para prescribir versión GDS35/IPI11 (30-Jul-2012)..

Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:
Contraindicaciones: Basado en reportes de hipotensión profunda y pérdida de conciencia cuando se administró ondansetron con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante con apomorfina.

Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.

Advertencias y Precauciones: Se han producido comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han exhibido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5HT3.

Ondansetron genera prolongación dosis-dependiente del intervalo QT. Además, posteriormente a la comercialización se han reportado casos postmercadeo de Torsade de Pointes en pacientes utilizando ondansetron. Se debe evitar administrar ondansetron en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito. Ondansetron debe ser administrado con precaución a pacientes que han o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc, incluyendo pacientes con anormalidades electrolíticas, insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias o pacientes tomando otros medicamentos que lleven a una prolongación del intervalo QT o anormalidades electrolíticas.

Debe corregirse la hipokalemia e hipomagnesemia previamente a la administración de ondansetron.

Como se sabe que Zofran aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se debe vigilar a los pacientes que presenten signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración.

Embarazo y Lactancia
Embarazo
No se ha establecido el uso seguro del Zofran durante el embarazo humano. La evaluación de los estudios realizados en animales experimentales no indica la existencia de efectos perjudiciales, directos o indirectos, que se relacionen con el desarrollo embrionario o fetal, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal. No obstante, como los estudios realizados en animales no siempre sirven para pronosticar la respuesta humana, no se recomienda el uso de Zofran durante el embarazo.

Lactancia
Las pruebas han demostrado que el ondansetron llega a la leche de los animales lactantes. Por tanto, se recomienda que las madres que reciben Zofran no deben amamantar a sus bebés.

Nueva Dosificación: Zofran se encuentra disponible en presentaciones orales, parenterales y rectales, con el fin de dar flexibilidad a la dosificación y vía de administración.

Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia y radioterapia (CINV y RINV, por sus siglas en inglés)

El potencial emético del tratamiento oncológico varía según las dosis y combinaciones de regímenes de quimioterapia y radioterapia utilizadas. El régimen de dosificación debe seleccionarse de acuerdo a la intensidad de la exposición emética.

*Poblaciones:*

- Adultos

Quimioterapia y Radioterapia Eméticas
La dosis intravenosa (IV) o intramuscular (IM) de ZOFRAN recomendada consiste en 8 mg, administrados mediante una inyección lenta, inmediatamente antes del tratamiento.

Es recomendable administrar un tratamiento oral o rectal, para así brindar protección contra la emesis tardía o prolongada después de las primeras 24 horas.

Quimioterapia altamente emética, p.ej., dosis elevadas de cisplatino
La formulación Zofran puede administrarse por la vía oral, IV, IM o rectal.

El zofran puede administrarse mediante una sola dosis IV o IM, de 8 mg, inmediatamente antes de la quimioterapia. Las dosis de Zofran superiores a 8 mg, hasta 16 mg, sólo pueden administrarse mediante infusión IV, diluidas en 50-100 ml de solución salina u otro líquido para infusión compatible, e infundirse durante un período no inferior a 15 minutos. No debe administrarse una dosis única mayor a 16mg.
Para el manejo de quimioterapia altamente emética, es posible administrar una dosis de 8 mg de Zofran, mediante una inyección IV lenta en no menos de 30 segundos, o inyección IM, inmediatamente antes de la quimioterapia, seguida por dos dosis IV o IM adicionales de 8 mg, separadas entre sí por un lapso de 2 a 4 horas, o mediante una infusión constante de 1 mg/h, administrada por un periodo de hasta 24 horas.

La eficacia que exhibe Zofran en la quimioterapia altamente emética puede verse mejorada al adicionar una dosis IV simple de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona, administrados con anterioridad a la quimioterapia.

Es recomendable administrar un tratamiento oral o rectal, para así brindar protección contra la emesis tardía o prolongada después de las primeras 24 horas.

- Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia (CINV, por sus siglas en inglés) en Niños y Adolescentes (de 6 meses a 17 años de edad)

La dosis para CINV puede calcularse con base en el área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) o el peso corporal. En estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos, se administró ZOFRAN por infusión IV, diluido en 25 a 50 ml de solución salina para infusión u otra solución para infusión compatible, e infundido por no menos de 15 minutos.

Dosificación con base en el BSA
ZOFRAN debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 5 mg/$m^2$. La dosis IV no debe exceder 8 mg. Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días (Tabla 1). No se deben exceder las dosis para adultos.

Tabla 1. Dosificación con base en el BSA para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)

| BSA | Día 1 | Días 2 - 6 |
|---|---|---|
| < 0.6 $m^2$ | 5 mg/$m^2$ IV más 2 mg en jarabe después de 12 horas | 2 mg en jarabe cada 12 horas |
| ≥ 0.6 $m^2$ a ≤ 1.2 $m^2$ | 5 mg/$m^2$ IV más 4 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas | 4 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas |
| > 1.2 $m^2$ | 5 mg/$m^2$ IV u 8 mg IV más 8 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas | 8 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas |

Dosificación con base en el peso corporal
Zofran debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 0.15 mg/kg. La dosis IV no debe exceder 8 mg. En el día 1, se pueden administrar dos dosis IV adicionales en intervalos de 4 horas. Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días (Tabla 2). No se deben exceder las dosis para adultos.

Tabla 2. Dosificación con base en el peso corporal para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)

| Peso corporal | Día 1 | Días 2 - 6 |
|---|---|---|
| ≤ 10 kg | Hasta 3 dosis de 0.15 mg/kg cada 4 horas | 2 mg en jarabe cada 12 horas |
| > 10 kg | Hasta 3 dosis de 0.15 mg/kg cada 4 horas | 4 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas |

- Personas de Edad Avanzada
  La formulación Zofran es bien tolerada por aquellos pacientes mayores de 65 años de edad, por lo que no se requiere modificación alguna en la dosificación, frecuencia de dosificación o vía de administración.
- Insuficiencia Renal
  No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación, ni en la vía de administración.
- Insuficiencia Hepática
  Los sujetos que exhiben un deterioro moderado o severo de su función hepática experimentan una reducción significativa en la depuración de

ondansetron, así como una vida media sérica significativamente prolongada. Estos pacientes no deben recibir una dosis total diaria superior a 8 mg, por lo que es recomendable administrar un tratamiento IV u oral.
Pacientes que Exhiben un Metabolismo Deficiente de Esparteína /Debrisoquina
La vida media de eliminación del ondansetron no se ve alterada en aquellos sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, al recibir dosis repetidas, estos sujetos exhibirán niveles de exposición medicamentosa similares a los de la población general. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación.

Náuseas y vómito postoperatorios (PONV)

- PONV en Adultos
  Para la prevención de las náuseas y el vómito postoperatorios (NVPO), la dosis recomendada de Zofran para inyección consiste en una sola dosis de 4 mg, administrados mediante inyección IM o IV lenta en la inducción de la anestesia.

  Para el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios establecidos, se recomienda administrar una sola dosis de 4 mg, mediante inyección IM o IV lenta.

- PONV en Niños y Adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad)
  Para la prevención y el tratamiento de las NVPO de pacientes pediátricos sometidos a cirugía bajo anestesia general, el Zofran puede administrarse mediante una inyección IV lenta (no menos de 30 segundos), a una dosis de 0.1 mg/kg, hasta un máximo de 4 mg, ya sea antes, durante o después de la inducción de la anestesia, o después de la intervención quirúrgica.

- Personas de Edad Avanzada
  Existe poca experiencia concerniente al uso de Zofran en la prevención y el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios, en las personas de edad avanzada, aunque Zofran es bien tolerado en los pacientes mayores de 65 años de edad que reciben quimioterapia.

- Insuficiencia Renal. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación, ni en la vía de administración.
- Insuficiencia Hepática. Los sujetos que exhiben un deterioro moderado o severo de su función hepática experimentan una reducción significativa en la depuración de ondansetron, así como una vida media sérica significativamente prolongada. Estos pacientes no deben recibir una dosis

total diaria IV u oral superior a 8 mg. Pacientes que exhiben un metabolismo deficiente de esparteína/debrisoquina La vida media de eliminación del ondansetron no se ve alterada en aquellos sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, al recibir dosis repetidas, estos sujetos exhibirán niveles de exposición medicamentosa similares a los de la población general. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación.

**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, Advertencias y Precauciones.**
- **La modificación de dosificación,**
- **El Inserto versión GDS35/IPI11 (30-Jul-2012).**
- **La Información para prescribir versión GDS35/IPI11 (30-Jul-2012)..**

**Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:**

**Contraindicaciones: Basado en reportes de hipotensión profunda y pérdida de conciencia cuando se administró ondansetron con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante con apomorfina.**

**Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.**

**Advertencias y Precauciones: Se han producido comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han exhibido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5HT3.**

**Ondansetron genera prolongación dosis-dependiente del intervalo QT. Además, posteriormente a la comercialización se han reportado casos postmercadeo de Torsade de Pointes en pacientes utilizando ondansetron. Se debe evitar administrar ondansetron en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito. Ondansetron debe ser administrado con precaución a pacientes que han o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc, incluyendo pacientes con anormalidades electrolíticas, insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias o pacientes tomando otros medicamentos que lleven a una prolongación del intervalo QT o anormalidades electrolíticas.**

**Debe corregirse la hipokalemia e hipomagnesemia previamente a la administración de ondansetron.**

**Como se sabe que Zofran aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se debe vigilar a los pacientes que presenten signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración.**

**Embarazo y Lactancia**
**Embarazo**
**No se ha establecido el uso seguro del Zofran durante el embarazo humano. La evaluación de los estudios realizados en animales experimentales no indica la existencia de efectos perjudiciales, directos o indirectos, que se relacionen con el desarrollo embrionario o fetal, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal. No obstante, como los estudios realizados en animales no siempre sirven para pronosticar la respuesta humana, no se recomienda el uso de Zofran durante el embarazo.**

**Lactancia**
**Las pruebas han demostrado que el ondansetron llega a la leche de los animales lactantes. Por tanto, se recomienda que las madres que reciben Zofran no deben amamantar a sus bebés.**

**Nueva Dosificación: Zofran se encuentra disponible en presentaciones orales, parenterales y rectales, con el fin de dar flexibilidad a la dosificación y vía de administración.**

**Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia y radioterapia (CINV y RINV, por sus siglas en inglés)**

**El potencial emético del tratamiento oncológico varía según las dosis y combinaciones de regímenes de quimioterapia y radioterapia utilizadas. El régimen de dosificación debe seleccionarse de acuerdo a la intensidad de la exposición emética.**

***Poblaciones:***

- **Adultos**

**Quimioterapia y Radioterapia Eméticas**
**La dosis intravenosa (IV) o intramuscular (IM) de ZOFRAN recomendada consiste en 8 mg, administrados mediante una inyección lenta, inmediatamente antes del tratamiento.**

**Es recomendable administrar un tratamiento oral o rectal, para así brindar protección contra la emesis tardía o prolongada después de las primeras 24 horas.**

**Quimioterapia altamente emética, p.ej., dosis elevadas de cisplatino**
**La formulación Zofran puede administrarse por la vía oral, IV, IM o rectal.**

**El zofran puede administrarse mediante una sola dosis IV o IM, de 8 mg, inmediatamente antes de la quimioterapia. Las dosis de Zofran superiores a 8 mg, hasta 16 mg, sólo pueden administrarse mediante infusión IV, diluidas en 50-100 ml de solución salina u otro líquido para infusión compatible, e infundirse durante un período no inferior a 15 minutos. No debe administrarse una dosis única mayor a 16mg.**
**Para el manejo de quimioterapia altamente emética, es posible administrar una dosis de 8 mg de Zofran, mediante una inyección IV lenta en no menos de 30 segundos, o inyección IM, inmediatamente antes de la quimioterapia, seguida por dos dosis IV o IM adicionales de 8 mg, separadas entre sí por un lapso de 2 a 4 horas, o mediante una infusión constante de 1 mg/h, administrada por un periodo de hasta 24 horas.**

**La eficacia que exhibe Zofran en la quimioterapia altamente emética puede verse mejorada al adicionar una dosis IV simple de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona, administrados con anterioridad a la quimioterapia.**

**Es recomendable administrar un tratamiento oral o rectal, para así brindar protección contra la emesis tardía o prolongada después de las primeras 24 horas.**

- **Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia (CINV, por sus siglas en inglés) en Niños y Adolescentes (de 6 meses a 17 años de edad)**

**La dosis para CINV puede calcularse con base en el área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) o el peso corporal. En estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos, se administró ZOFRAN por infusión IV, diluido en 25 a 50 ml de solución salina para infusión u otra solución para infusión compatible, e infundido por no menos de 15 minutos.**

**Dosificación con base en el BSA**
**ZOFRAN debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 5 mg/m$^2$. La dosis IV no debe exceder 8 mg. Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días (Tabla 1). No se deben exceder las dosis para adultos.**

**Tabla 3. Dosificación con base en el BSA para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)**

| BSA | Día 1 | Días 2 - 6 |
|---|---|---|
| < 0.6 $m^2$ | 5 mg/$m^2$ IV más 2 mg en jarabe después de 12 horas | 2 mg en jarabe cada 12 horas |
| ≥ 0.6 $m^2$ a ≤ 1.2 $m^2$ | 5 mg/$m^2$ IV más 4 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas | 4 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas |
| > 1.2 $m^2$ | 5 mg/$m^2$ IV u 8 mg IV más 8 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas | 8 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas |

**Dosificación con base en el peso corporal**

**Zofran debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 0.15 mg/kg. La dosis IV no debe exceder 8 mg. En el día 1, se pueden administrar dos dosis IV adicionales en intervalos de 4 horas. Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días (Tabla 2). No se deben exceder las dosis para adultos.**

**Tabla 4. Dosificación con base en el peso corporal para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)**

| Peso corporal | Día 1 | Días 2 - 6 |
|---|---|---|
| ≤ 10 kg | Hasta 3 dosis de 0.15 mg/kg cada 4 horas | 2 mg en jarabe cada 12 horas |
| > 10 kg | Hasta 3 dosis de 0.15 mg/kg cada 4 horas | 4 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas |

- **Personas de Edad Avanzada**
  **La formulación Zofran es bien tolerada por aquellos pacientes mayores de 65 años de edad, por lo que no se requiere modificación alguna en la dosificación, frecuencia de dosificación o vía de administración.**
- **Insuficiencia Renal**
  **No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación, ni en la vía de administración.**
- **Insuficiencia Hepática**
  **Los sujetos que exhiben un deterioro moderado o severo de su función hepática experimentan una reducción significativa en la depuración de ondansetron, así como una vida media sérica significativamente prolongada. Estos pacientes no deben recibir una dosis total diaria superior a 8 mg, por lo que es recomendable administrar un tratamiento IV u oral.**
  **Pacientes que Exhiben un Metabolismo Deficiente de Esparteína /Debrisoquina**
  **La vida media de eliminación del ondansetron no se ve alterada en aquellos sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, al recibir dosis repetidas, estos sujetos exhibirán niveles de exposición medicamentosa similares a los de la población general. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación.**

**Náuseas y vómito postoperatorios (PONV)**

- **PONV en Adultos**
  **Para la prevención de las náuseas y el vómito postoperatorios (NVPO), la dosis recomendada de Zofran para inyección consiste en una sola dosis de 4 mg, administrados mediante inyección IM o IV lenta en la inducción de la anestesia.**

  **Para el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios establecidos, se recomienda administrar una sola dosis de 4 mg, mediante inyección IM o IV lenta.**

- **PONV en Niños y Adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad)**
  **Para la prevención y el tratamiento de las NVPO de pacientes pediátricos sometidos a cirugía bajo anestesia general, el Zofran puede administrarse mediante una inyección IV lenta (no menos de**

**30 segundos), a una dosis de 0.1 mg/kg, hasta un máximo de 4 mg, ya sea antes, durante o después de la inducción de la anestesia, o después de la intervención quirúrgica.**

- **Personas de Edad Avanzada**
  **Existe poca experiencia concerniente al uso de Zofran en la prevención y el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios, en las personas de edad avanzada, aunque Zofran es bien tolerado en los pacientes mayores de 65 años de edad que reciben quimioterapia.**

- **Insuficiencia Renal. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación, ni en la vía de administración.**
- **Insuficiencia Hepática. Los sujetos que exhiben un deterioro moderado o severo de su función hepática experimentan una reducción significativa en la depuración de ondansetron, así como una vida media sérica significativamente prolongada. Estos pacientes no deben recibir una dosis total diaria IV u oral superior a 8 mg. Pacientes que exhiben un metabolismo deficiente de esparteína/debrisoquina La vida media de eliminación del ondansetron no se ve alterada en aquellos sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, al recibir dosis repetidas, estos sujetos exhibirán niveles de exposición medicamentosa similares a los de la población general. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación.**

### 3.4.13. LAMISIL SOLUCION 1%

Expediente : 226454
Radicado : 12064351
Fecha : 2012/08/06
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL de solución contienen clorhidrato de terbinafina equivalente a terbinafina base 0,88 g.

Forma farmacéutica: Solución tópica

Indicaciones: Infecciones fúngicas de la piel producidas por dermatofitos.

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia e insuficiencia hepática o renal. Hipersensibilidad a la terbinafina o a cualquiera de los excipientes contenidos en el producto. Si las lesiones no mejoran en una semana, debe consultar a su médico.

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 Grupo Etario.
- Modificación de Advertencias.
- Inserto versión 06/2012

Nuevo Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 18 años

Nuevas Advertencias: Si los síntomas persisten o empeoran después de transcurridas 2 semana a partir del inicio del tratamiento, consulte a su médico.

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

- **La modificación de Grupo Etario.**
- **La modificación de Advertencias.**
- **El Inserto versión 06/2012**

**Nuevo Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 18 años**

**Nuevas Advertencias: Si los síntomas persisten o empeoran después de transcurridas 2 semana a partir del inicio del tratamiento, consulte a su médico.**

### 3.4.14. DUODART® CÁPSULAS

Expediente : 20020466
Radicado : 12064342
Fecha : 2012/08/06
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene dutasterida 0,5 mg y clorhidrato de tamsulosina 0,4 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Duodart trata y previene la progresión de la hiperplasia prostática benigna, mediante el alivio de los síntomas, la reducción del tamaño de la próstata, el mejoramiento de la velocidad de flujo urinario y la reducción del riesgo de retención urinaria aguda, así como la necesidad de cirugía relacionada con la BPH.

Contraindicaciones: Duodart está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa-reductasa, al clorhidrato de tamsulosina o a cualquier componente de la presentación. El uso de Duodart está contraindicado en mujeres y niños.

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

- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Información para prescribir versión GDS09/IPI07 (30-Abr-2012).

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: Duodart está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa reductasa, al clorhidrato de tamsulosina o a cualquier componente de la preparación.
El uso de Duodart está contraindicado en mujeres y niños.

Advertencias y Precauciones: La dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo cual las mujeres y los niños deben evitar entrar en contacto con cápsulas que presenten derrames. Si se hace contacto con cápsulas que presenten derrames, se debe lavar inmediatamente el área expuesta con agua y con jabón.

No se ha estudiado el efecto que produce la presencia de insuficiencia hepática en el perfil farmacocinético de la dutasterida. Como la dutasterida exhibe un amplio metabolismo y tiene una vida media de 3 a 5 semanas, se debe tener precaución al administrar Duodart a pacientes con enfermedades hepáticas.

Terapia de combinación con tamsulosina e insuficiencia cardiaca
En dos estudios de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue más alta entre sujetos que

tomaron la combinación de dutasterida y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, que en aquellos sujetos que no tomaron la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue baja (≤1%) y variable entre los estudios. En general, en ninguno de los estudios se observó algún desequilibrio en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares. No se ha establecido relación causal alguna entre la administración de dutasterida (sola o en combinación con algún bloqueador alfa) y el desarrollo de insuficiencia cardiaca.

Efectos en el antígeno prostático específico (PSA, del inglés prostate specific antigen) y la detección del cáncer de próstata

Los pacientes con BPH deben someterse a un exámen digital rectal, así como a otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con Duodart y periódicamente a partir de entonces.

La concentración de PSA es un componente importante del proceso de tamizaje para detectar cáncer de próstata.

Duodart ocasiona una disminución en las concentraciones medias séricas de PSA, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento

Los pacientes que reciben tratamiento con Duodart deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con Duodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con Duodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata (especialmente cáncer de alto grado) o una falta de cumplimiento de la terapia con Duodart, y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5a reductasa. En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando Duodart, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

El tratamiento con Duodart no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.

Las concentraciones séricas totales de PSA regresan a los valores basales dentro de los 6 meses posteriores a la suspensión del tratamiento.

El cociente de PSA libre/total permanece constante aún bajo la influencia de DUODART. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como

auxiliar en la detección de cáncer de próstata en varones sometidos a terapia con Duodart, no es necesario ajustar su valor.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado
En un estudio de 4 años en más de 8,000 hombres de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un valor basal de PSA de entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (el estudio reduce), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Se observó una incidencia más alta de cánceres de próstata Gleason 8-10 en el grupo de AVODART (n=29, 0.9%) en comparación con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No se observó mayor incidencia de cánceres de próstata Gleason 5-6 o 7-10. No se ha establecido una relación causal entre dutasteride y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del disbalance numérico. Los hombres que toman DUODART deben evaluarse de manera regular en relación con el riesgo de cáncer de próstata, incluyendo la realización de una prueba de PSA.

Hipotensión
Ortostática: Al igual que con otros bloqueadores adrenérgicos alfa-1, se puede presentar hipotensión ortostática en pacientes tratados con tamsulosina, la cual en raras ocasiones puede producir síncope.

Sintomática: Se aconseja precaución cuando agentes bloqueadores alfa adrenérgicos, incluyendo la tamsulosina, se co-administran con inhibidores de la PDE5. Tanto los bloqueadores alfa adrenérgicos y los inhibidores de la PDE5 son vasodilatadores que pueden disminuir la presión arterial. El uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede potencialmente causar hipotensión sintomática.

A los pacientes que comiencen un tratamiento con Duodart, se les debe advertir que se sienten o se acuesten ante los primeros signos de hipotensión ortostática (mareos y vértigo), hasta que los síntomas se hayan resuelto.

Síndrome intraoperatorio de iris flácido
Se han observado casos de síndrome intraoperatorio de iris flácido (IFIS, del inglés Intraoperative Floppy Iris Syndrome; una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes tratados con bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluyendo tamsulosina. El IFIS podría incrementar la incidencia de complicaciones durante los procedimientos operatorios.

Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos de cataratas y los equipos de oftalmología deberán considerar si los pacientes programados para cirugía de cataratas están siendo o han sido tratados con Duodart, a fin de garantizar que

se tomen las medidas adecuadas para tratar el IFIS, en caso de que se presente durante la cirugía.

Se considera anecdóticamente útil la suspensión del tratamiento con tamsulosina 1 a 2 semanas antes de la cirugía de cataratas, pero aún no se establece el beneficio ni la duración de la suspensión de la terapia, antes de la cirugía de cataratas.

**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.**
- **La Información para prescribir versión GDS09/IPI07 (30-Abr-2012).**

**Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:**

**Contraindicaciones: Duodart está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa reductasa, al clorhidrato de tamsulosina o a cualquier componente de la preparación.**
**El uso de Duodart está contraindicado en mujeres y niños.**

**Advertencias y Precauciones: La dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo cual las mujeres y los niños deben evitar entrar en contacto con cápsulas que presenten derrames. Si se hace contacto con cápsulas que presenten derrames, se debe lavar inmediatamente el área expuesta con agua y con jabón.**

**No se ha estudiado el efecto que produce la presencia de insuficiencia hepática en el perfil farmacocinético de la dutasterida. Como la dutasterida exhibe un amplio metabolismo y tiene una vida media de 3 a 5 semanas, se debe tener precaución al administrar Duodart a pacientes con enfermedades hepáticas.**

**Terapia de combinación con tamsulosina e insuficiencia cardiaca**
**En dos estudios de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue más alta entre sujetos que tomaron la combinación de dutasterida y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, que en aquellos sujetos que no tomaron la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia**

**cardiaca fue baja (≤1%) y variable entre los estudios. En general, en ninguno de los estudios se observó algún desequilibrio en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares. No se ha establecido relación causal alguna entre la administración de dutasterida (sola o en combinación con algún bloqueador alfa) y el desarrollo de insuficiencia cardiaca.**

**Efectos en el antígeno prostático específico (PSA, del inglés prostate specific antigen) y la detección del cáncer de próstata**

**Los pacientes con BPH deben someterse a un exámen digital rectal, así como a otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con Duodart y periódicamente a partir de entonces.**

**La concentración de PSA es un componente importante del proceso de tamizaje para detectar cáncer de próstata.**

**Duodart ocasiona una disminución en las concentraciones medias séricas de PSA, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento**

**Los pacientes que reciben tratamiento con Duodart deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con Duodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con Duodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata (especialmente cáncer de alto grado) o una falta de cumplimiento de la terapia con Duodart, y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5a reductasa. En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando Duodart, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.**

**El tratamiento con Duodart no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.**

**Las concentraciones séricas totales de PSA regresan a los valores basales dentro de los 6 meses posteriores a la suspensión del tratamiento.**

**El cociente de PSA libre/total permanece constante aún bajo la influencia de DUODART. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata en varones sometidos a terapia con Duodart, no es necesario ajustar su valor.**

**Cáncer de próstata y tumores de alto grado**
**En un estudio de 4 años en más de 8,000 hombres de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un valor basal de PSA de entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (el estudio reduce), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Se observó una incidencia más alta de cánceres de próstata Gleason 8-10 en el grupo de AVODART (n=29, 0.9%) en comparación con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No se observó mayor incidencia de cánceres de próstata Gleason 5-6 o 7-10. No se ha establecido una relación causal entre dutasteride y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del disbalance numérico. Los hombres que toman DUODART deben evaluarse de manera regular en relación con el riesgo de cáncer de próstata, incluyendo la realización de una prueba de PSA.**

**Hipotensión**
**Ortostática: Al igual que con otros bloqueadores adrenérgicos alfa-1, se puede presentar hipotensión ortostática en pacientes tratados con tamsulosina, la cual en raras ocasiones puede producir síncope.**

**Sintomática: Se aconseja precaución cuando agentes bloqueadores alfa adrenérgicos, incluyendo la tamsulosina, se co-administran con inhibidores de la PDE5. Tanto los bloqueadores alfa adrenérgicos y los inhibidores de la PDE5 son vasodilatadores que pueden disminuir la presión arterial. El uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede potencialmente causar hipotensión sintomática.**

**A los pacientes que comiencen un tratamiento con Duodart, se les debe advertir que se sienten o se acuesten ante los primeros signos de hipotensión ortostática (mareos y vértigo), hasta que los síntomas se hayan resuelto.**

**Síndrome intraoperatorio de iris flácido**
**Se han observado casos de síndrome intraoperatorio de iris flácido (IFIS, del inglés Intraoperative Floppy Iris Syndrome; una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes tratados con bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluyendo tamsulosina. El IFIS podría incrementar la incidencia de complicaciones durante los procedimientos operatorios.**

**Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos de cataratas y los equipos de oftalmología deberán considerar si los pacientes programados para cirugía de cataratas están siendo o han sido tratados con Duodart, a fin de garantizar que se tomen las medidas adecuadas para tratar el IFIS, en caso de que se presente durante la cirugía.**

**Se considera anecdóticamente útil la suspensión del tratamiento con tamsulosina 1 a 2 semanas antes de la cirugía de cataratas, pero aún no se establece el beneficio ni la duración de la suspensión de la terapia, antes de la cirugía de cataratas.**

### 3.4.15. AVODART 0.5 g

Expediente : 19937616
Radicado : 12064348
Fecha : 2012/08/06
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 0.5 mg de dutasterida.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Avodart® trata y previene la progresión de la hiperplasia benigna de próstata (BPH, del inglés benign prostatic hyperplasia), mediante el alivio de los síntomas, reducción del tamaño de la próstata (volumen), mejoramiento de la velocidad del flujo urinario y reducción del riesgo de retención urinaria aguda (AUR, del inglés acute urinary retention), y la necesidad de cirugía relacionada con BPH. Avodart®, administrado en combinación con el alfabloqueador tamsulosina, trata y previene la progresión de la hiperplasia benigna de próstata (BPH) mediante la reducción del tamaño de la próstata, el alivio de los síntomas y el mejoramiento del flujo urinario, y reduciendo el riesgo de desarrollar retención urinaria aguda (AUR) y la necesidad de cirugía relacionada con BPH.

Contraindicaciones: Contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa reductasa o a cualquier componente de la preparación. El uso de Avodart está contraindicado e mujeres y niños.

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

- Modificación Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Información para prescribir versión GDS16/IPI14 (24 abril 2012).

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: Avodart se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa reductasa, o a cualquier componente de la preparación (véase Lista de Excipientes).

El uso de Avodart se contraindica en mujeres y niños.En la producción de Dutasterida, debe protegerse principalmente a las mujeres en capacidad de procrear.

Advertencias y Precauciones: La dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo que las mujeres y los niños deben evitar entrar en contacto con cápsulas que presenten derrames. Si se hace contacto con cápsulas que presenten derrames, el área expuesta debe lavarse inmediatamente con agua y con jabón.

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la dutasterida. Como la dutasterida se metaboliza ampliamente y posee una vida media de 3 a 5 semanas, debe tenerse precaución cuando se administre dutasterida a pacientes con enfermedades hepáticas.

Terapia de combinación con tamsulosina e insuficiencia cardiaca
En dos estudios clínicos de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue mayor entre los sujetos que tomaron la combinación de AVODART y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, que lo que fue entre los sujetos que no tomaron la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue baja (=1%) y variable entre los estudios. No se observó desequilibrio alguno en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares generales en alguno de los estudios. No se ha establecido relación causal alguna entre Avodart (solo o en combinación con algún bloqueador alfa) y el desarrollo de insuficiencia cardiaca.

Efectos sobre el antígeno prostático específico (PSA, del inglés prostate specific antigen) y la detección del cáncer de próstata

Los pacientes deben someterse a un examen digital rectal, así como otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con dutasterida y periódicamente en lo sucesivo.

La concentración del antígeno prostático específico (PSA) en el suero es un componente importante en el proceso de selección para detectar cáncer de próstata

Avodart causa una disminución en los niveles medios de PSA sérico, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento

Los pacientes que reciben tratamiento con Avodart deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con Avodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con Avodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata (especialmente cáncer de alto grado) o una falta de cumplimiento de la terapia con Avodart, y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5a reductasa. En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando Avodart, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

El tratamiento con Avodart no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.

Los niveles totales de PSA sérico retornan a la línea basal dentro de un plazo de 6 meses posterior a la suspensión del tratamiento.

La relación entre el PSA total y libre permanece constante bajo la influencia de Avodart. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata, en varones sometidos a terapia con dutasterida, no es necesario realizar un ajuste en su valor.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado
En un estudio de 4 años en más de 8,000 hombres de 50 a 75, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un valor basal de PSA de entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (el estudio reduce), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Se observó una incidencia más alta de cánceres de

próstata Gleason 8-10 en el grupo de Avodart (n=29, 0.9%) en comparación con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No se observó mayor incidencia de cánceres de próstata Gleason 5-6 o 7-10. No se ha establecido una relación causal entre Avodart y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desbalance numérico. Los hombres que toman Avodart deben evaluarse de manera regular en relación con el riesgo de cáncer de próstata, incluyendo prueba de PSA.

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

- **Modificación Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **Información para prescribir versión GDS16/IPI14 (24 abril 2012).**

**Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:**

**Contraindicaciones: Avodart se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa reductasa, o a cualquier componente de la preparación (véase Lista de Excipientes).**

**El uso de Avodart se contraindica en mujeres y niños.En la producción de Dutasterida, debe protegerse principalmente a las mujeres en capacidad de procrear.**

**Advertencias y Precauciones: La dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo que las mujeres y los niños deben evitar entrar en contacto con cápsulas que presenten derrames. Si se hace contacto con cápsulas que presenten derrames, el área expuesta debe lavarse inmediatamente con agua y con jabón.**

**No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la dutasterida. Como la dutasterida se metaboliza ampliamente y posee una vida media de 3 a 5 semanas, debe tenerse precaución cuando se administre dutasterida a pacientes con enfermedades hepáticas.**

**Terapia de combinación con tamsulosina e insuficiencia cardiaca**
**En dos estudios clínicos de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue mayor entre los sujetos que tomaron la combinación de AVODART y**

**un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, que lo que fue entre los sujetos que no tomaron la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue baja (=1%) y variable entre los estudios. No se observó desequilibrio alguno en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares generales en alguno de los estudios. No se ha establecido relación causal alguna entre Avodart (solo o en combinación con algún bloqueador alfa) y el desarrollo de insuficiencia cardiaca.**

**Efectos sobre el antígeno prostático específico (PSA, del inglés prostate specific antigen) y la detección del cáncer de próstata**

**Los pacientes deben someterse a un examen digital rectal, así como otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con dutasterida y periódicamente en lo sucesivo.**

**La concentración del antígeno prostático específico (PSA) en el suero es un componente importante en el proceso de selección para detectar cáncer de próstata**

**Avodart causa una disminución en los niveles medios de PSA sérico, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento**

**Los pacientes que reciben tratamiento con Avodart deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con Avodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con Avodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata (especialmente cáncer de alto grado) o una falta de cumplimiento de la terapia con Avodart, y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5a reductasa. En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando Avodart, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.**

**El tratamiento con Avodart no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.**

**Los niveles totales de PSA sérico retornan a la línea basal dentro de un plazo de 6 meses posterior a la suspensión del tratamiento.**

**La relación entre el PSA total y libre permanece constante bajo la influencia de Avodart. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata, en varones sometidos a terapia con dutasterida, no es necesario realizar un ajuste en su valor.**

**Cáncer de próstata y tumores de alto grado**
**En un estudio de 4 años en más de 8,000 hombres de 50 a 75, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un valor basal de PSA de entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (el estudio reduce), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Se observó una incidencia más alta de cánceres de próstata Gleason 8-10 en el grupo de Avodart (n=29, 0.9%) en comparación con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No se observó mayor incidencia de cánceres de próstata Gleason 5-6 o 7-10. No se ha establecido una relación causal entre Avodart y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desbalance numérico. Los hombres que toman Avodart deben evaluarse de manera regular en relación con el riesgo de cáncer de próstata, incluyendo prueba de PSA.**

### 3.4.16. LEVOFLOXACINA SANDOZ® 500 mg TABLETAS CON PELÍCULA

Expediente : 19996540
Radicado : 12065398
Fecha : 2012/08/09
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene levofloxacina hemihidrato equivalente a levofloxacina 500 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Indicado en infecciones localizadas en tracto respiratorio, piel y tejidos blandos, tracto urinario y en general para gérmenes sensibles a esta quinolona.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las quinolonas, embarazo, lactancia. Niños menores de 18 años, úsese con precaución en pacientes con epilepsia.

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 4-abril 2012.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad a las quinolonas, embarazo, lactancia. Niños menores de 18 años. Úsese con precaución en pacientes con epilepsia. Riesgo de exacerbación de la miastenia grave asociada a fluoroquinolonas. Incremento del riesgo de desarrollo de tendinitis y ruptura del tendón en pacientes tomando fluoroquinolonas.

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

- **La modificación de Contraindicaciones.**
- **El Inserto versión 4-abril 2012.**

**Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad a las quinolonas, embarazo, lactancia. Niños menores de 18 años. Úsese con precaución en pacientes con epilepsia. Riesgo de exacerbación de la miastenia grave asociada a fluoroquinolonas. Incremento del riesgo de desarrollo de tendinitis y ruptura del tendón en pacientes tomando fluoroquinolonas.**

### 3.4.17. ALDACTONE® TABLETAS 25 mg<br>ALDACTONE® 100 mg TABLETAS

Expediente : 49664 / 29282
Radicado : 12066718
Fecha : 2012/08/14
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada tableta contiene 25 mg de Espironolactona.
Cada tableta contiene 100 mg de Espironolactona.
Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

- Hipertensión esencial, como tratamiento de segunda línea en combinación con otros fármacos para pacientes que no responden adecuadamente a otros agentes.
- Tratamiento pre-operatorio a corto plazo de pacientes con hiperaldosteronismo primario.
- Insuficiencia cardiaca congestiva (sola o en combinación con terapia estándar), incluyendo insuficiencia cardiaca severa (clase III -IV de NYHA) para incrementar la supervivencia y reducir el riesgo de hospitalización cuando es usado en combinación con la terapia estándar.
- Condiciones en las cuales puede estar presente el hiperaldosteronismo secundario, incluyendo cirrosis hepática acompañada de edema y/o ascitis, síndrome nefrótico y otras condiciones edematosas (solo o en combinación con terapia estándar).
- Hipokalemia/ hipomagnesemia inducida por diuréticos como tratamiento adyuvante.
- Establecimiento de un diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.
- Coadyuvante en el manejo de hirsutismo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la espirinolactona, hipercalemia severa. La espironolactona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función renal, anuria, enfermedad de addison o con el uso concomitante de eplerenona.

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

- Modificación de Contraindicaciones y Advertencias.
- Información para prescribir Versión 7.0 de 30 de Mayo de 2012.

Nuevas Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a la espironolactona, hipercalemia severa. La espironolactona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función renal, anuria, enfermedad de Addison u otras condiciones asociadas con hipercalemia o con el uso concomitante de eplerenona.

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

- **La modificación de Contraindicaciones y Advertencias.**
- **La Información para prescribir Versión 7.0 de 30 de Mayo de 2012.**

**Nuevas Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a la espironolactona, hipercalemia severa. La espironolactona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función renal, anuria, enfermedad de Addison u otras condiciones asociadas con hipercalemia o con el uso concomitante de eplerenona.**

### 3.4.18. IMOVAX D.T. ADULTO

Expediente : 19940566
Radicado : 12066678
Fecha : 2012/08/14
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Una dosis (0,5 mL) contiene:
Toxoide diftérico 2 U.I.
Toxoide tetánico 20 U.I

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Indicada para adultos y adolescentes en los siguientes casos:
Inmunizaciones de refuerzos de rutina contra difteria y tétanos para reforzar la inmunización activa. El contenido de toxoide diftérico es reducido a un décimo de una dosis normal para disminuir los riesgos de una reacción de hipersensibilidad severa.
Inmunización primaria.
Profilaxis de postexposición luego de una herida con propensión al tétanos, en caso de necesidad de una inyección de refuerzo de difteria.

Contraindicaciones: Alergia a alguno de los componentes. La vacuna debe posponerse en caso de fiebre y enfermedad de aguda o crónica evolución, excepto en presencia de un riesgo potencialmente letal, como una herida con propensión el tétanos. Reacción de hipersensibilidad o neurológica después de una vacunación previa. No administrar por inyección intravascular. Evitar en personas que no han completado un curso primario ni recibido una dosis de refuerzo en los cinco años anteriores. La terapia inmunosupresora o inmunodeficiencia puede reducir una respuesta reducida de anticuerpo para activar la inmunización. En tales casos, se recomienda que la vacunación sea pospuesta hasta el final del tratamiento, o que el nivel de protección del sujeto sea revisado. La vacunación de sujetos con inmunodepresión crónica como la infección HIV se recomienda si la patología subyacente permite la inducción de una respuesta de anticuerpo, aún limitada.

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 12 /2010.

Nuevas Contraindicaciones: Incluye: Si ha presentado síndrome de Guillain-Barré (sensibilidad anormal, parálisis) o neuropatía del plexo braquial (parálisis, dolor difuso en brazo y hombro) tras la inyección de una vacuna que contenga toxoide tetánico (vacuna contra el tétanos), la decisión de administrar de nuevo una vacuna que contenga toxoide tetánico, en este caso, deberá ser evaluada por el médico.

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

- **La modificación de Contraindicaciones.**
- **El Inserto versión 12 /2010.**

**Nuevas Contraindicaciones: Incluye: Si ha presentado síndrome de Guillain-Barré (sensibilidad anormal, parálisis) o neuropatía del plexo braquial (parálisis, dolor difuso en brazo y hombro) tras la inyección de una vacuna que contenga toxoide tetánico (vacuna contra el tétanos), la decisión de administrar de nuevo una vacuna que contenga toxoide tetánico, en este caso, deberá ser evaluada por el médico.**

### 3.4.19. KETUM GEL

Expediente : 208165
Radicado : 12067189
Fecha : 2012/08/15
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada 100 g de gel contiene 2.5 g de Ketoprofeno.

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Tratamiento sintomático del dolor secundario a tramautismos leves y moderados.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes, o sustancias relacionadas químicamente con ellos, como el ácido acetil salicílico u otros antinflamatorios no esteroides y fenofibrato.

El ketoprofeno gel no debe ser administrado en pacientes en quien el ácido acetil salicílico u otros antinflamatorios no esteroides hayan provocado reacciones como urticaria, rinitis o asma.

No debe ser utilizado en heridas abiertas, lesiones crónicas de la piel o el área periocular. Este producto no deber ser usado durante el embarazo y lactancia. Si no observa respuesta satisfactoria en una semana consulte a su médico. Si se presenta irritación local se debe descontinuar.

Interrumpir el tratamiento si se desarrolla alguna erupción cutánes, lave sus manos posteriormente al uso del producto. No utilice vendajes oclusivos. El uso tópico de cantidades grandes de producto puede dar lugar a efectos sistémicos tales como hipersensibilidad y asma. El uso de productos tópicos especialmente si es prolongado, puede dar lugar a fenómenos de sensibilización o irritación local. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30ml/min) se recomienda que debe inicar tratamiento con las dosis más bajas.

Para evitar el fenómeno de hipersensibilidad o fotosensibilidad, evite el contacto directo de los rayos solares, durante el tratamiento y dos semanas después.

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

Nuevas contraindicaciones: Reacciones de hipersensibilidad conocidas como síntomas de asma, rinitis alérgica a Ketoprofeno, Dexketoprofeno, Fenofibrato, Acido tiaprofénico, Acido acetil salicílico a otro AINE o a alguno de sus excipientes. Antecedentes de cualquier reacción de fotosensibilidad.

Antecedentes de alergia cutánea a Ketoprofeno, Acido tiaprofénico, Fenofibrato, bloqueadores UV o perfumes. Exposición a la luz solar, aún estando nublado, o a los rayos ultravioleta artificiales (lámparas solares, solarium) durante el tratamiento y dos semanas después de la interrupción del mismo. No aplicar sobre heridas abiertas, piel infectada, mucosas, eccemas, acné, área genital, ojos o área periocular. Tercer trimestre del embarazo. Deberá administrarse con precaución en pacientes con alteraciones cardiacas,

hepáticas o renales ya que se ha observado la aparición de reacciones adversas sistémicas con la utilización tópica de otros antiinflamatorios. Una vez aplicado el gel, no utilizar ropas ajustadas o vendajes oclusivos. Se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente si aparece cualquier reacción en la piel incluyendo las reacciones cutáneas después de la aplicación simultánea de productos que contengan Octocrileno. Se recomienda proteger las zonas tratadas mediante el uso de ropa durante todo el tratamiento y dos semanas después de su interrupción para evitar el riesgo de fotosensibilización. Se deben lavar las manos a fondo después de cada aplicación del producto. Este medicamento puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218) y para hidroxibenzoato de propilo (E-217).

**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.**

**Nuevas contraindicaciones: Reacciones de hipersensibilidad conocidas como síntomas de asma, rinitis alérgica a Ketoprofeno, Dexketoprofeno, Fenofibrato, Acido tiaprofénico, Acido acetil salicílico a otro AINE o a alguno de sus excipientes. Antecedentes de cualquier reacción de fotosensibilidad.**

**Antecedentes de alergia cutánea a Ketoprofeno, Acido tiaprofénico, Fenofibrato, bloqueadores UV o perfumes. Exposición a la luz solar, aún estando nublado, o a los rayos ultravioleta artificiales (lámparas solares, solarium) durante el tratamiento y dos semanas después de la interrupción del mismo. No aplicar sobre heridas abiertas, piel infectada, mucosas, eccemas, acné, área genital, ojos o área periocular. Tercer trimestre del embarazo. Deberá administrarse con precaución en pacientes con alteraciones cardiacas, hepáticas o renales ya que se ha observado la aparición de reacciones adversas sistémicas con la utilización tópica de otros antiinflamatorios. Una vez aplicado el gel, no utilizar ropas ajustadas o vendajes oclusivos. Se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente si aparece cualquier reacción en la piel incluyendo las reacciones cutáneas después de la aplicación simultánea de productos que contengan Octocrileno. Se recomienda proteger las zonas tratadas mediante el uso de ropa durante todo el tratamiento y dos semanas después de su interrupción para evitar el riesgo de fotosensibilización. Se deben lavar las manos a fondo después de cada aplicación del producto. Este medicamento puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218) y para hidroxibenzoato de propilo (E-217).**

### 3.4.20. MEJORAL 200 TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19925306
Radicado : 12069363
Fecha : 2012/08/23
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Ibuprofeno.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Analgésico, Antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquiera de sus componentes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Enfermedad renal, hepática o cardiaca severas. Tercer trimestre de embarazo. Niños menores de 12 años.

Evite tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Primeros seis meses de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. Los efectos indeseables pueden ser minimizados usando la dosis efectiva mínima durante el menor tiempo. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Pacientes que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

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 de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Instrucciones de Uso versión PI V4 enero 2012 GDS V2.
- Información para prescribir versión PI V5 Agosto 2012 GDS V3.
- Autorización para incluir la información de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, Interacciones, Reacciones Adversas y Sobredosificación en los artes del material de empaque, de la siguiente manera, a fin de que sea un lenguaje comprensible para el consumidor.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al Ibuprofeno, o a cualquiera de los excipientes del producto.
- Pacientes que previamente han presentado reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo asma, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta al ácido acetil salicílico u otros AINES
- Úlcera péptica previa o activa
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o AINEs.
- Historial de sangrados gastrointestinales en las vías digestivas superiores y antecedentes de enfermedad ácido péptica, relacionado a tratamiento previo con terapia de AINEs
- Uso concomitante con AINEs, incluyendo inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2
- Historia de sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.
- Disfunción renal severa.
- Falla cardiaca severa
- Tercer trimestre del embarazo.

Precauciones y Advertencias:

- Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina < 30 ml / min.)
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- Usar con precaución en adultos de edad avanzada (ancianos) por ser más propensos a sufrir eventos adversos.
- Los efectos indeseables puedes ser minimizados usando la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo posible.
- Puede causar broncoespasmo en pacientes que tienen o han tenido antecedentes previos de asma o enfermedad alérgica.
- El uso de antiinflamatorios no esteroidales puede resultar en deterioro de la función renal.
- Como con otros AINEs, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis-

dependiente en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con el mayor riesgo a esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardiaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con AINEs, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

- Los pacientes con historia de hipertensión o enfermedad cardiovascular pueden requerir consulta médica antes de iniciar su uso, ya que ha sido reportada la retención de fluidos, hipertensión y edema asociados al uso de AINEs.
- Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardiaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.
- Debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn), ya que éstas pueden ser exacerbadas.
- Debe usarse con precaución en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo debido a incremento en el riesgo de meningitis aséptica inflamatoria.
- En raras ocasiones se ha observado meningitis aséptica en pacientes que están siendo sometidos a terapia de ibuprofeno. Es más probable que estos casos puedan ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico y enfermedades relacionadas con el tejido conectivo. Esto ha sido reportado en pacientes que no tienen una enfermedad crónica de base.
- Hay alguna evidencia de medicamentos que inhiben la síntesis ciclooxigenasa/ prostaglandinas, pueden causar fallas en la fertilidad femenina por un efecto sobre la ovulación. Esto es reversible luego del retiro del tratamiento.
- Usar con precaución en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que pueden incrementar el riesgo de gastrotoxicidad o sangrado, tales como corticosteroides o anticoagulantes como la warfarina o agentes antiagregantes plaquetarios como el ácido acetil salicílico.
- Con los AINEs, en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de alarma o historia previa de eventos gastrointestinales serios, han sido reportados casos de pacientes sangrado gastrointestinal, ulceración o perforación, las cuales puedes ser fatales.
- El riesgo de sangrado gastrointestinal, ulceración o perforación es mayor con el incremento de la dosis de los AINEs, en pacientes con historia de

úlcera, particularmente si está complicada con hemorragia o perforación y en ancianos.
- Cuando ocurre sangrado gastrointestinal o úlceras, en pacientes que reciben ibuprofeno, el tratamiento debería ser retirado y los pacientes deberán consultar a su médico.
- Suspender el uso al primer síntoma de erupciones en la piel, lesiones en las mucosas u otro síntoma de hipersensibilidad. Raras veces han sido reportadas algunas reacciones en la piel pueden ser fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis tóxica epidermal, asociadas al uso de los AINEs.
- Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio.
- Lactancia.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.
- Las tabletas contienen lactosa, por lo que las personas con las raras condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben utilizar este medicamento.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias, interacciones, reacciones adversas y sobredosificación en los artes y material de empaque:

Contraindicaciones
No utilizar este medicamento si usted:
- Es alérgico al ibuprofeno, el acido acetil salicílico u otros AINEs o a cualquiera de los excipientes del producto
- Presenta broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Tiene o ha tenido úlcera estomacal, perforación o sangrado gástrico, o antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Está tomando otros productos otros productos conteniendo ibuprofeno u otros AINEs, incluyendo inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2, a menos que así lo aconseje el médico
- Tiene enfermedad hepática, renal o cardiaca
- Se encuentra en los últimos tres meses de embarazo.

Advertencias y Precauciones:

- Este producto deberá utilizarse en la menor dosis y solo por el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas, se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis más bajas
- El ibuprofeno puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de infarto cardiaco o cerebral, que es más probable con el uso prolongado de altas dosis.
- Tome con especial cuidado y consúltelo con su médico antes tomar este medicamento si usted:

1. Es un adulto de la tercera edad
2. Tiene asma o enfermedades alérgicas
3. Tiene hipertensión
4. Le han dicho que tiene un estrechamiento en las arterias (cuyos síntomas pueden incluir dolor en la pantorrilla cuando hace ejercicio o pequeños sangrados)
5. Tiene problemas gástricos o ha sido recientemente operado del estómago.
6. Tiene problemas intestinales como colitis ulcerosa o enfermedad de Chron.
7. Tiene Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo una condición del sistema inmune que resulta en dolor de articulaciones, cambios en la piel y desórdenes de algunos órganos.
8. Está tratando de quedar en embarazo (el ibuprofeno así como otros antiinflamatorios, puede afectar la fertilidad. Esto desaparece al suspender el medicamento).
9. Se encuentra en los primeros meses de embarazo o lactancia.
10. Tiene insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30 ml/min)
11. Tiene insuficiencia hepática moderada

- Manténgase fuera del alcance de los niños
- El uso concomitante con el acido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Interacciones
Consulte con su médico o en el servicio farmacéutico antes de usar el producto si usted está consumiendo algún medicamento habitualmente.

Reacciones Adversas

- El uso del medicamento puede producir: Dolor de cabeza, somnolencia, sensación de mareo, trastornos del oído.
- Suspender el consumo del medicamento y consultar inmediatamente al médico si:

1. Experimenta una reacción alérgica como picazón o enrojecimiento de la piel, o presenta dificultades para respirar o hinchazón de la cara, labios o garganta.

2. Erupciones en la piel, descamación o úlceras en la boca.
3. Empeora el asma,
4. Desarrolla úlcera estomacal, vómito con sangre o como gránulos color café (como granos de café) o deposiciones de color negro.
5. Empeora su enfermedad intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Chron).
6. Si presenta sin explicación hematomas, o sangrados, fiebre, dolor de garganta, úlceras en la boca, palidez marcada o debilidad.
7. Experimenta meningitis (los síntomas pueden incluir entumecimiento del cuello, dolor de cabeza, náusea, vómito, fiebre o sensación de desorientación), especialmente si usted tiene un desorden autoinmune existente (Ej: Lupus eritematoso sistémico, enfermedad del tejido conectivo mixto).
8. Orina menos o más de lo habitual o si la orina es turbia o presenta sangre, tiene dolor de espalda y/o inflamación (especialmente en las piernas).
9. Presenta dificultades para respirar y/o inflamación las sus piernas y pies.
10. Presenta problemas hepáticos, incluyendo ictericia, cuyos síntomas pueden incluir una coloración amarillenta de la piel y la parte blanca de los ojos.

Sobredosis
Si usted tomó más medicamento del recomendado, por favor consulte inmediatamente a su médico.

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

- **La modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **Las Instrucciones de Uso versión PI V4 enero 2012 GDS V2.**
- **La Información para prescribir versión PI V5 Agosto 2012 GDS V3.**
- **La autorización para incluir la información de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, Interacciones, Reacciones Adversas y Sobredosificación en los artes del material de empaque, de la siguiente manera, a fin de que sea un lenguaje comprensible para el consumidor.**

**Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:**

**Contraindicaciones:**

- **Hipersensibilidad al Ibuprofeno, o a cualquiera de los excipientes del producto.**
- **Pacientes que previamente han presentado reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo asma, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta al ácido acetil salicílico u otros AINES**
- **Úlcera péptica previa o activa**
- **Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.**
- **Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o AINEs.**
- **Historial de sangrados gastrointestinales en las vías digestivas superiores y antecedentes de enfermedad ácido péptica, relacionado a tratamiento previo con terapia de AINEs**
- **Uso concomitante con AINEs, incluyendo inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2**
- **Historia de sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.**
- **Disfunción hepática severa.**
- **Disfunción renal severa.**
- **Falla cardiaca severa**
- **Tercer trimestre del embarazo.**

**Precauciones y Advertencias:**

- **Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina < 30 ml / min.)**
- **Insuficiencia hepática moderada.**
- **Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.**
- **El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.**
- **Usar con precaución en adultos de edad avanzada (ancianos) por ser más propensos a sufrir eventos adversos.**
- **Los efectos indeseables puedes ser minimizados usando la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo posible.**
- **Puede causar broncoespasmo en pacientes que tienen o han tenido antecedentes previos de asma o enfermedad alérgica.**
- **El uso de antiinflamatorios no esteroidales puede resultar en deterioro de la función renal.**
- **Como con otros AINEs, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede**

precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con el mayor riesgo a esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardiaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con AINEs, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

- Los pacientes con historia de hipertensión o enfermedad cardiovascular pueden requerir consulta médica antes de iniciar su uso, ya que ha sido reportada la retención de fluidos, hipertensión y edema asociados al uso de AINEs.
- Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardiaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.
- Debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn), ya que éstas pueden ser exacerbadas.
- Debe usarse con precaución en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo debido a incremento en el riesgo de meningitis aséptica inflamatoria.
- En raras ocasiones se ha observado meningitis aséptica en pacientes que están siendo sometidos a terapia de ibuprofeno. Es más probable que estos casos puedan ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico y enfermedades relacionadas con el tejido conectivo. Esto ha sido reportado en pacientes que no tienen una enfermedad crónica de base.
- Hay alguna evidencia de medicamentos que inhiben la síntesis ciclooxigenasa/ prostaglandinas, pueden causar fallas en la fertilidad femenina por un efecto sobre la ovulación. Esto es reversible luego del retiro del tratamiento.
- Usar con precaución en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que pueden incrementar el riesgo de gastrotoxicidad o sangrado, tales como corticosteroides o anticoagulantes como la warfarina o agentes antiagregantes plaquetarios como el ácido acetil salicílico.
- Con los AINEs, en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de alarma o historia previa de eventos gastrointestinales serios, han sido reportados casos de pacientes sangrado gastrointestinal, ulceración o perforación, las cuales puedes ser fatales.
- El riesgo de sangrado gastrointestinal, ulceración o perforación es mayor con el incremento de la dosis de los AINEs, en pacientes con

**historia de úlcera, particularmente si está complicada con hemorragia o perforación y en ancianos.**

- **Cuando ocurre sangrado gastrointestinal o úlceras, en pacientes que reciben ibuprofeno, el tratamiento debería ser retirado y los pacientes deberán consultar a su médico.**
- **Suspender el uso al primer síntoma de erupciones en la piel, lesiones en las mucosas u otro síntoma de hipersensibilidad. Raras veces han sido reportadas algunas reacciones en la piel pueden ser fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis tóxica epidermal, asociadas al uso de los AINEs.**
- **Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio.**
- **Lactancia.**
- **Manténgase fuera del alcance de los niños.**
- **Las tabletas contienen lactosa, por lo que las personas con las raras condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben utilizar este medicamento.**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias, interacciones, reacciones adversas y sobredosificación en los artes y material de empaque:**

**Contraindicaciones**
**No utilizar este medicamento si usted:**

- **Es alérgico al ibuprofeno, el acido acetil salicílico u otros AINEs o a cualquiera de los excipientes del producto**
- **Presenta broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.**
- **Tiene o ha tenido úlcera estomacal, perforación o sangrado gástrico, o antecedente de enfermedad ácido péptica.**
- **Está tomando otros productos otros productos conteniendo ibuprofeno u otros AINEs, incluyendo inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2, a menos que así lo aconseje el médico**
- **Tiene enfermedad hepática, renal o cardiaca**
- **Se encuentra en los últimos tres meses de embarazo.**

**Advertencias y Precauciones:**

- **Este producto deberá utilizarse en la menor dosis y solo por el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas, se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis más bajas**
- **El ibuprofeno puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de infarto cardiaco o cerebral, que es más probable con el uso prolongado de altas dosis.**
- **Tome con especial cuidado y consúltelo con su médico antes tomar este medicamento si usted:**

1. **Es un adulto de la tercera edad**
2. **Tiene asma o enfermedades alérgicas**
3. **Tiene hipertensión**
4. **Le han dicho que tiene un estrechamiento en las arterias (cuyos síntomas pueden incluir dolor en la pantorrilla cuando hace ejercicio o pequeños sangrados)**
5. **Tiene problemas gástricos o ha sido recientemente operado del estómago.**
6. **Tiene problemas intestinales como colitis ulcerosa o enfermedad de Chron.**
7. **Tiene Lupus Eritematoso Sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo una condición del sistema inmune que resulta en dolor de articulaciones, cambios en la piel y desórdenes de algunos órganos.**
8. **Está tratando de quedar en embarazo (el ibuprofeno así como otros antiinflamatorios, puede afectar la fertilidad. Esto desaparece al suspender el medicamento).**
9. **Se encuentra en los primeros meses de embarazo o lactancia.**
10. **Tiene insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30 ml/min)**
11. **Tiene insuficiencia hepática moderada**

- **Manténgase fuera del alcance de los niños**
- **El uso concomitante con el acido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.**

**Interacciones**

**Consulte con su médico o en el servicio farmacéutico antes de usar el producto si usted está consumiendo algún medicamento habitualmente.**

**Reacciones Adversas**

- **El uso del medicamento puede producir: Dolor de cabeza, somnolencia, sensación de mareo, trastornos del oído.**

- **Suspender el consumo del medicamento y consultar inmediatamente al médico si:**

1. **Experimenta una reacción alérgica como picazón o enrojecimiento de la piel, o presenta dificultades para respirar o hinchazón de la cara, labios o garganta.**
2. **Erupciones en la piel, descamación o úlceras en la boca.**
3. **Empeora el asma,**
4. **Desarrolla úlcera estomacal, vómito con sangre o como gránulos color café (como granos de café) o deposiciones de color negro.**
5. **Empeora su enfermedad intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Chron).**
6. **Si presenta sin explicación hematomas, o sangrados, fiebre, dolor de garganta, úlceras en la boca, palidez marcada o debilidad.**
7. **Experimenta meningitis (los síntomas pueden incluir entumecimiento del cuello, dolor de cabeza, náusea, vómito, fiebre o sensación de desorientación), especialmente si usted tiene un desorden autoinmune existente (Ej: Lupus eritematoso sistémico, enfermedad del tejido conectivo mixto).**
8. **Orina menos o más de lo habitual o si la orina es turbia o presenta sangre, tiene dolor de espalda y/o inflamación (especialmente en las piernas).**
9. **Presenta dificultades para respirar y/o inflamación las sus piernas y pies.**
10. **Presenta problemas hepáticos, incluyendo ictericia, cuyos síntomas pueden incluir una coloración amarillenta de la piel y la parte blanca de los ojos.**

**Sobredosis**
**Si usted tomó más medicamento del recomendado, por favor consulte inmediatamente a su médico.**

### 3.4.21. ALERCET SOLUCIÓN

Expediente : 51135
Radicado : 2012099629
Fecha : 2012/08/24
Interesado : Procaps S. A.

Composición: Cada mL de solución contiene 10 mg de cetirizina diclorhidrato.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Antihistamínico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia en pacientes con insuficiencia renal la dosis debe ser reducida a la mitad recomendada.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la modificación de las Contraindicaciones del producto de la referencia.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia. En pacientes con insuficiencia renal moderada, la dosis debe ser reducida a la mitad recomendada.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la modificación de contraindicaciones quedando así:**

**Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave la dosis debe ser reducida a la mitad recomendada.**

### 3.4.22. ZOLADEX® 3.6 mg

Expediente : 47155
Radicado : 12069965
Fecha : 2012/08/24
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.

Composición: Cada Implante en jeringa prellenada contiene acetato de goserelina (cantidad equivalente a 3.6 mg de goserelina).

Forma farmacéutica: Implante

Indicaciones: Cáncer de próstata: posible de manipulación normal, cáncer de mama: en mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas en las cuales resulta adecuada manipulación hormonal. Endometriosis: Alivia los síntomas, incluyendo dolor, reduce el tamaño y el número de lesiones del endometrio. Adelgazamiento del endometrio: Preadelgazamiento del endometrio uterino antes de la ablación o refección del endometrio. Fibromas uterinos: Junto con el tratamiento a base de hierro para mejorar el estado hematológico de pacientes anémicas con fibromas antes de la cirugía. Reproduccion asistida:

Regulación descendente de la apófisis para la preparación de la superovulación.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo, a otros análogos de la LHRH o a uno de los excipientes de este producto. Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal, uropatía obstructiva, metástasis vertebral, no debe utilizarse en forma continua por periodos mayores de seis meses en endometriosis. Usarse con precaución en pacientes con riesgo especial a desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal. Los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento. Manejo de especialista.

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 y Advertencias.
- Inserto versión ONC.000-570-930.2.0. Fecha de revisión del texto: Agosto de 2012.
- Información para prescribir Clave 2-2012. Fecha de revisión del texto: Agosto de 2012.

Nuevas Contraindicaciones y Advertencias:
Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo, a otros análogos LHRH, o a alguno de los excipientes de este producto. Embarazo o lactancia.

Advertencia y precauciones: En Insuficiencia renal, uropatía obstructiva o metástasis vertebral: Usar con precaución en pacientes con riesgo especial de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal.
Los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento.
Usar bajo supervisión de especialista.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 32 de 2012 numeral 3.13.12, recomienda aceptar para el producto de la referencia:**

- **La modificación de Contraindicaciones y Advertencias.**
- **El Inserto versión ONC.000-570-930.2.0. Fecha de revisión del texto: Agosto de 2012.**

- **La Información para prescribir Clave 2-2012. Fecha de revisión del texto: Agosto de 2012.**

**Nuevas Contraindicaciones y Advertencias:**
**Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo, a otros análogos LHRH, o a alguno de los excipientes de este producto. Embarazo o lactancia.**

**Advertencia y precauciones: En Insuficiencia renal, uropatía obstructiva o metástasis vertebral: Usar con precaución en pacientes con riesgo especial de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal.**

**Los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento.**
**Usar bajo supervisión de especialista.**

### 3.4.23. IMPLANON NXT 68 mg

Expediente : 19969493
Radicado : 12069958
Fecha : 2012/08/24
Interesado : Schering Plough S.A

Composición: Cada implante contiene etonogestrel 68 mg

Forma farmacéutica: Implante

Indicaciones: Anticonceptivo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hemorragia vaginal no diagnosticada. Tumores dependientes de progestágenos; presencia o historia de enfermedad hepática mientras los valores de la función hepática no hayan retornado a lo normal.; desorden tromboembólico venoso activo; embarazo conocido o sospechoso

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 y advertencias
- Inserto versión 06-2012 de Junio de 2012

- Información para prescribir versión 06-2012 de Junio de 2012

Nuevas contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hemorragia vaginal no diagnosticada. Presencia o sospecha de tumores malignos sensibles a los esteroides sexuales; Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).

Presencia o historia de enfermedad hepática mientras los valores de la función hepática no hayan retornado a lo normal; desorden tromboembólico venoso activo; embarazo conocido o sospechoso.

**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 y advertencias**
- **El Inserto versión 06-2012 de Junio de 2012**
- **La Información para prescribir versión 06-2012 de Junio de 2012**

**Nuevas contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hemorragia vaginal no diagnosticada. Presencia o sospecha de tumores malignos sensibles a los esteroides sexuales; Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).**

**Presencia o historia de enfermedad hepática mientras los valores de la función hepática no hayan retornado a lo normal; desorden tromboembólico venoso activo; embarazo conocido o sospechoso.**

Siendo las 17:00 horas del 24 de octubre de 2012, se dio por terminada la sesión ordinaria presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

| | |
|---|---|
| _____ | _____ |
| **JORGE OLARTE CARO** | **OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.** |
| **Miembro SEMPB Comisión Revisora** | **Miembro SEMPB Comisión Revisora** |

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**
**Miembro SEMPB Comisión Revisora**

**OLGA LUCÍA MELO TRUJILLO**
**Miembro SEMPB Comisión Revisora**

**MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN**
**Miembro SEMPB Comisión Revisora**

**NELLY HERRERA PARRA**
**Secretaria Ejecutiva**
**SEMPB Comisión Revisora**

**Revisó: LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO**
**Directora de Medicamentos y Productos Biológicos**
**Secretaria Técnica de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora**