



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 09
SESIÓN ORDINARIA
26 y 27 DE MARZO DE 2019

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.13 Unificaciones
 - 3.1.14 Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.4 ACLARACIONES

3. TEMAS A TRATAR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Jose Gilberto Orozco Díaz
Lucia Ayala Rodriguez

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. BROXIUM

Expediente : 20130290
Radicado : 2017098494 / 20181228079
Fecha : 06/11/2018
Interesado : Novamed S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene 22,5 microgramos de bromuro de tiotropio monohidrato, equivalentes a 18 microgramos de tiotropio.

La dosis liberada (la dosis que se libera de la boquilla del dispositivo HandiHaler) es de 10 microgramos de tiotropio.

Forma farmacéutica: Polvo seco contenido en cápsula dura

Indicaciones:

Como tratamiento de mantenimiento broncodilatador para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o a alguno de los excipientes, incluyendo la lactosa monohidrato que contiene proteínas de la leche de vaca.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Después de la administración de bromuro de tiotropio polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata. Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. Al igual que otros medicamentos inhalados, puede causar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar tras la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de Tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario. El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (New York Heart Association (NYHA) Clase III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave. Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista. La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental. El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día. Cada cápsula contiene 18 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Reacciones adversas:

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4% de los pacientes. En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2%). Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina. Otra población especial: Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100, < 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000, < 1/100$); raras ($> 1/10.000, < 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Deshidratación	No conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Mareo Cefalea Alteraciones del gusto Insomnio	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
<u>Trastornos oculares</u> Visión borrosa Glaucoma Aumento de la presión intraocular	Poco frecuente Rara Poco frecuente
<u>Trastornos cardíacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> Faringitis Disfonía Tos Broncoespasmo Epistaxis Laringitis Sinusitis	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara
<u>Trastornos gastrointestinales</u> Sequedad de boca Reflujo gastroesofágico Estreñimiento Candidiasis orofaríngea Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico Gingivitis Glositis Disfagia Estomatitis Náuseas Caries dental	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara Rara Rara
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</u> Exantema Urticaria Prurito Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas) Angioedema Reacción anafiláctica Infección cutánea, úlcera cutánea Sequedad de piel	Poco frecuente Rara Rara Rara Rara Rara No conocida No conocida No conocida
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> Tumefacción de las articulaciones	No conocida
<u>Trastornos renales y urinarios</u> Disuria Retención de orina	Poco frecuente

Interacciones:

El bromuro de tiotropio polvo para inhalación ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC. El uso de agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) o corticosteroides inhalados (ICS) no se ha visto que altere la exposición a tiotropio. La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda.

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Inhalada por vía oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos de 18 años de edad y mayores: Inhalación del contenido de una cápsula una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada.

La dosis liberada de una cápsula (10 microgramos) es suficiente y es la dosis estándar para el tratamiento con Tiotropio. Las cápsulas de tiotropio son para inhalación exclusivamente, y no deben ingerirse. Las cápsulas de Tiotropio sólo deben inhalarse con el inhalador.

Poblaciones especiales Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min) pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min) Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Población pediátrica: tiotropio no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018011858 emitido mediante Acta No. 25 de 2018, numeral 3.1.7.6 con el fin de solicitar la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.6.2. NEUMOTROPIO

Expediente : 20132185
Radicado : 2017118277 / 20181216138
Fecha : 22/10/2018
Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura con polvo para inhalación contiene 15.6 microgramos de bromuro de tiotropio, equivalente a 13 microgramos de tiotropio.

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis liberada es de 10 microgramos de tiotropio por cápsula.

Indicaciones:

Tiotropio está indicado como tratamiento de mantenimiento broncodilatador para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o a alguno de los excipientes, incluyendo la lactosa monohidrato que contiene proteínas de la leche de vaca.

Precauciones y advertencias:

El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Después de la administración de bromuro de tiotropio polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga (ver sección 4.8).

Al igual que otros medicamentos inhalados, puede causar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar tras la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de Tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (New York Heart Association (NYHA) Clase III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista.

La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental.

El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día.

Cada cápsula contiene 18 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca

Reacciones adversas:

Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio.

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a bromuro de tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con periodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años.

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100, < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); raras (>1/10.000, < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Deshidratación	No conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Mareo Cefalea Alteraciones del gusto Insomnio	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara
<u>Trastornos oculares</u> Visión borrosa Glaucoma Aumento de la presión intraocular	Poco frecuente Rara Rara
<u>Trastornos cardiacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara Rara
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> Faringitis Disfonía Tos Broncoespasmo Epistaxis Laringitis Sinusitis	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Trastornos gastrointestinales</u> Sequedad de boca Reflujo gastroesofágico Estreñimiento Candidiasis orofaríngea Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico Gingivitis Glositis Disfagia Estomatitis Náuseas Caries dental	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara Rara Rara No conocida
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</u> Exantema Urticaria Prurito Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas) Angioedema Reacción anafiláctica Infección cutánea, úlcera cutánea Sequedad de piel	Poco frecuente Rara Rara Rara Rara No conocida No conocida No conocida
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> Tumefacción de las articulaciones	No conocida
<u>Trastornos renales y urinarios</u> Disuria Retención de orina	Poco frecuente Poco frecuente

Reacciones alérgicas

El excipiente lactosa puede contener trazas de las proteínas de la leche que puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con hipersensibilidad grave o con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Se debe interrumpir el uso del bromuro de tiotropio inmediatamente si se produce una reacción de hipersensibilidad o reacción alérgica. El paciente debe ser tratado de la manera habitual.

Broncoespasmo paradójico

Acta No. 09 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otros medicamentos inhalados, puede provocar broncoespasmo paradójico con un incremento repentino de las sibilancias y dificultad para respirar inducidos por la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de bromuro de tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4% de los pacientes.

En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2%).

Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina.

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Interacciones:

Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, bromuro de tiotropio polvo para inhalación ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.

El uso de agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) o corticosteroides inhalados (ICS) no se ha visto que altere la exposición a tiotropio.

La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda.

Vía de administración:

Vía inhalatoria

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

Adultos de 18 años de edad y mayores:

Inhalación del contenido de una cápsula mediante el inhalador Zephir, una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada.

La dosis liberada de una cápsula (10 microgramos) es suficiente y es la dosis estándar para el tratamiento con Tiotropio.

Las cápsulas de Tiotropio son para inhalación exclusivamente, y no deben ingerirse. Las cápsulas de Tiotropio sólo deben inhalarse con el inhalador Zephir.

Poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min) pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min).

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Población pediátrica

Tiotropio no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia. No se dispone de datos.

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No existe un uso relevante para el bromuro de tiotropio en población pediátrica para la indicación de EPOC.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del bromuro de tiotropio en niños y adolescentes menores de 18 años con fibrosis quística. No se dispone de datos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018009632 emitido mediante Acta No. 21 de 2018, numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión Mayo 2016
- Información para rprescribir versión Mayo 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.6.3. XOLYXA®

Expediente : 20144981
Radicado : 20181093198 / 20181254975
Fecha : 12/12/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene Bosutinib Monohidrato equivalente a 400mg de Bosutinib

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica Cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes Imatinib, Nilotinib y Dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o los excipientes.

Insuficiencia hepática

Precauciones y advertencias:

Alteraciones de la función hepática: Bosutinib se ha evidenciado que puede aumentar las transaminasas séricas (ALT, AST), principalmente al comienzo del tratamiento (3 primeros meses).

Por lo anterior es recomendable realizar pruebas de función hepática pre-tratamiento y sucesivamente cada mes, los tres primeros meses, y/o de acuerdo a criterio clínico.

Si se presenta aumento de transaminasas se deberá interrumpir temporalmente el Bosutinib y una vez se normalicen, reanudar, o a criterio clínico, suspenderlo definitiva.

Si el incremento en las transaminasas, se acompaña de aumentos simultáneos de bilirrubina, pueden indicar lesión hepática inducida por el fármaco.

El tratamiento con bosutinib se asocia con diarrea y vómito, entonces en los pacientes con estas condiciones clínicamente importantes, se debería tener precaución y solo administrarse según riesgo-beneficio. Además, se debe administrar un fármaco antidiarreico y/o antiemético con reposición de líquidos. Estos efectos son reversibles si se interrumpe temporalmente el Bosutinib o se reduce la dosis. Debe evitarse la administración simultánea de la domperidona, por potenciar la probabilidad de prolongar el QT e inducir arritmias del tipo “torsade de pointes”.

Mielosupresión: Bosutinib puede originar este cuadro con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Los recuentos sanguíneos semanales se requieren durante el primer mes, y luego mensualmente, o según criterio médico. Esta condición es igualmente reversible con la suspensión o reducción de la dosis.

Retención de líquidos: Puede asociarse esta condición con la administración del Bosutinib y se deberá monitorizar la aparición de derrame pleural o pericárdico, y edema pulmonar. Es igualmente reversible.

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lipasa sérica: Si se aumenta la lipasa y hay presencia de síntomas abdominales, el tratamiento debe interrumpirse y descartar pancreatitis.

Potencial proarrítmico: QT prolongado se ha observado en trazados EKG sin arritmia concomitante. Es necesario tener precaución en pacientes con antecedentes o riesgo de prolongación del QTc, y cardiopatía no controlada como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable, bradicardia importante, o toma de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT (azoles, antiarrítmicos etc). La hipocalcemia o la hipomagnesemia potencian este efecto. Se recomienda monitorizar el EKG pre-tratamiento, y cuando a criterio médico se indique. Antes de administrar Bosutinib se corregirá, si es necesario, la hipopotasemia o la hipomagnesemia, monitorizando sus niveles periódicamente.

Insuficiencia renal: La administración prolongada del Bosutinib puede provocar disminución clínicamente importante de la función renal en pacientes con LMC. Se deberá entonces evaluar la función renal pre-tratamiento y supervisarla rigurosamente durante el mismo, vigilando estrechamente los pacientes con factores de riesgo para disfunción renal: uso de medicamentos con potencial nefrotóxico, como diuréticos, IECA, BRAs y AINEs.

Es deseable reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. La creatinina se puede incrementar al inicio del tratamiento, e igualmente el (AUC) del Bosutinib en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa.

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores o inductores del CYP3A. Igualmente el consumo de Jugo de toronja).

Advertencias: Infecciones: El Bosutinib predispone a la aparición de infecciones bacterianas, micóticas, vírales o por protozoos.

Reacciones adversas:

Diarrea, náusea, dolor abdominal, vómito, trombocitopenia, neutropenia, anemia, fatiga, pirexia, cefalea, tos, rash. Puede ocurrir elevación de las transaminasas, bilirrubinas totales y fosfatasa alcalina como signos de hepatotoxicidad que es reversible una vez se descontinúa el bosutinib. Se ha reportado retención de fluidos que puede manifestarse como efusiones pleurales o pericárdicas, edema pulmonar o periférico.

Interacciones:

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores del CYP3A. Evitar el uso concomitante: ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, troleandomicina, claritromicina, telitromicina, boceprevir, telaprevir, mibefradilo, nefazodona, conivaptán, zumo de toronja.

Algunos inhibidores moderados del CYP3A son: fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, dronedarona, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, tofisopam, ciprofloxacino. Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de bosutinib.

Inductores del CYP3A: Evitar el uso concomitante: rifampicina, fenitoína, carbamacepina, hierba de San Juan, rifabutina, fenobarbital o inductores moderados del CYP3A: bosentán, nafcilina, efavirenz, modafinilo, etravirina. Pueden disminuir la concentración plasmática de Bosutinib.

Inhibidores de bomba de protones (IBP): Considerar la alternativa de antiácidos, distanciando los momentos de administración (día-noche).

Antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT: El Bosutinib debe usarse con precaución en los pacientes que tengan o que puedan presentar una prolongación del intervalo QT: antiarrítmicos como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol. Otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, como: cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona y moxifloxacino. Estudios in vitro sugieren que el bosutinib podría aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que sean sustratos de la gp-P, tales como digoxina, colchicina, tacrolimus y quinidina; agentes quimioterápicos como etopósido, doxorubicina y vinblastina; medicamentos inmunosupresores; corticoides como dexametasona; antirretrovirales inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada:

500 mg orales una vez al día con los alimentos. El tratamiento se debe continuar hasta que aparezca progresión de la enfermedad o intolerancia del paciente. Si han transcurrido 12 horas de olvido omitir esa dosis y tomar normalmente la dosis del día siguiente.

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis Escalonada:

Pacientes con respuesta hematológica adecuada en la semana 8 o citogenética en la semana 12, se puede considerar un aumento en la dosis a 600 mg una vez al día con las comidas, siempre y cuando no presenten reacciones adversas mayores, y que estén tomando 500 mg al día.

Ajustes de dosis cuando se presentan reacciones adversas no hematológicas:

Transaminasas hepáticas elevadas:

Si la elevación de las transaminasas hepáticas es mayor de 5 veces al límite superior normal (LSN), se debe suspender el BOSUTINIB hasta que la recuperación sea menor o igual a 2,5 x LSN y entonces se reanuda a una dosis de 400 mg una vez al día. Se deberá discontinuar si la recuperación tarda más de 4 semanas.

Si la elevación de transaminasas es mayor o igual a 3 veces el LSN y ocurre simultáneamente con elevaciones de bilirrubina superior a 2 x LSN y fosfatasa alcalina inferior a 2 x LSN, se debe suspender el bosutinib.

Diarrea: Para CTCAE (por sus términos en inglés: Common Terminology Criteria for Adverse Events) de diarrea grado 3-4 (Grado 3: Severa o medicamento significativo pero que no amenaza la vida inmediatamente; indica o prolonga la hospitalización; induce discapacidad; limita el autocuidado. Grado 4: Amenaza la vida y requiere intervención urgente) (en el caso específico de diarrea: aumento mayor o igual a 7 deposiciones/día más de la línea de base/tratamiento previo), el bosutinib puede ser suspendido hasta que la recuperación este en un grado menor o igual a 1 (Grado: 1 Síntomas leves, que implican tan solo observación clínica o diagnóstica; no está indicada la intervención). Una vez suceda esto el bosutinib puede reanudarse a una dosis de 400 mg una vez al día.

Por toxicidad no hematológica clínicamente significativa moderada o grave, se deberá suspender el bosutinib hasta que la toxicidad se haya resuelto; entonces considerar la reanudación del bosutinib a una dosis de 400 mg una vez al día. Si es clínicamente apropiado, considerar aumentar la dosis a 500 mg una vez al día.

Ajustes de la dosis para mielosupresión:

Se describen las reducciones de dosis por neutropenia y trombocitopenia severa o persistente a continuación.

Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Si el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) es menor a $1000 \times 10^6/L$ o las plaquetas inferiores a $50.000 \times 10^6/L$: Suspender el Bosutinib hasta que el RAN sea mayor o igual a $1000 \times 10^6/L$ y las plaquetas sean mayores o iguales a $50.000 \times 10^6/L$.
- Si se produce recuperación dentro de las 2 semanas, reanudar el tratamiento con Bosutinib a la misma dosis.
- Si el hemograma se mantiene bajo durante más de 2 semanas después de su recuperación, reducir la dosis en 100 mg y reanudar el tratamiento.
- Si se repite la citopenia, reducir la dosis por un período adicional de 100 mg y reanudar el tratamiento.

Las dosis de menores de 300 mg/día no han sido evaluadas.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013755 emitido mediante Acta No. 29 de 2018, numeral 3.1.6.7 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181093198

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.6.4. BETAHISTINA TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 48mg BETAHISTINA TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 32mg

Expediente : 20153711
Radicado : 20181226859
Fecha : 02/11/2018
Interesado : Farma de Colombia S.A.S

Composición:

Cada comprimido contiene 26mg de Betahistina Diclorhidrato

Forma farmacéutica:

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

Vértigo de origen vestibular, Vértigo periférico, Vértigo posicional benigno, Síndrome de meniere

Contraindicaciones:

Alergia conocida al medicamento o a cualquiera de sus componentes. Feocromocitoma. Pacientes con úlcera péptica activa.

Precauciones y advertencias:

Los pacientes con asma bronquial deben tratarse con precaución. También se aconseja precaución en pacientes con historia de úlcera péptica. No se recomienda su administración durante el embarazo, a menos que sea absolutamente indispensable y siempre bajo estricto control médico. La administración concomitante con antihistamínicos puede disminuir la efectividad de la Betahistina. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Reacciones adversas:

Dentro de los eventos adversos reportados se pueden encontrar: Síncope, enrojecimiento, prurito, erupciones de la piel, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, cefalea, fatiga, insomnio, mareo, visión borrosa, aumento en la frecuencia urinaria y broncoespasmo. Los más frecuentes son de índole gastrointestinal.

Interacciones:

Basados en datos de estudios "in vitro indican una inhibición del metabolismo de la betahistina por drogas que inhiben monoaminaoxidasa

(MAO), (por ejemplo, la selegilina).

Como la betahistina es un análogo de la histamina, una interacción con anti-histamínicos puede, afectar la eficacia de estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Las dosis recomendadas de Betahistina tabletas de liberación prolongada para adultos varían de 32-48 mg por día.

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Las tabletas de liberación prolongada deben ser tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora.

La dosis debe ser individualmente adaptada de acuerdo con la respuesta terapéutica. Betahistina tabletas de liberación prolongada no está indicado en menores de 18 años, debido a que la información sobre seguridad y eficacia es insuficiente.

La duración del tratamiento será por el tiempo que el médico lo considere necesario y/o hasta la desaparición de los síntomas vertiginosos

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. ZYVALIX®

Expediente : 20115120
Radicado : 20181008351 / 20181182407
Fecha : 07/09/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018009516 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para Zyvalix 250 mg

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 21 de 2018, numeral 3.1.7.10., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el estudio de bioequivalencia para el producto Zyvalix® comprimidos 250 mg fabricado por Laboratorio LKM S.A de Argentina frente Zytiga® tabletas 250 mg de Patheon INC.

3.1.7.2. TIOTROPIO

Expediente : 20130290
Radicado : 2017098494 / 20181231974
Fecha : 13/11/2018
Interesado : Novamed S.A.

Composición: Cada capsula contiene 15.6mcg de bromuro de tiotropio equivalente a 13mcg de tiotropio

Forma farmacéutica: Polvo seco contenido en cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018011858 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.13. UNIFICACIONES

3.1.13.1. NISTATINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Nistatina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 100 gramos de crema contiene Nistatina polvo 10.000.000 UI

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica:
Crema tópica.

Indicaciones:

- **Tratamiento de micosis cutánea y mucocutánea causadas por *Cándida albicans***

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.

Advertencias y precauciones:

- **La nistatina tiene muy baja actividad contra infecciones ocasionadas por bacterias, protozoos y virus.**
- **La resistencia aparente se puede superar con un uso más frecuente y dosis más altas.**
- **Cuando se usa en el área genital o anal, se debe evitar el uso de aceites y/o productos lubricantes ya que puede afectar la seguridad de los condones de látex.**
- **Descontinuar el tratamiento en caso de presentarse irritación en el sitio de aplicación.**
- **Solo para uso externo, no para uso sistémico, vaginal, nasal, oftálmico**
- **No esta indicado para afecciones virales o tuberculosa en la piel**
- **No usar sobre heridas abiertas.**

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo

Existen datos limitados de mujeres embarazadas, pero no se registra efectos secundarios sobre la salud fetal. No hay datos epidemiológicos relevantes disponibles. Los estudios realizados en animales no reportan efectos embriotóxicos o fetotóxicos.

Lactancia

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La nistatina no atraviesa la barrera placentaria, por lo tanto, no se espera que pase a la leche materna.

La nistatina se puede utilizar durante el embarazo y la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos sobre la afectación sobre la capacidad para conducir vehículos.

Interacciones:

Ninguna conocida.

Reacciones Adversas:

En general, la nistatina tópica es bien tolerada.

Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad (eritema, prurito)

Dosificación y Grupo Etario:

Aplicar una capa delgada de crema 2 a 4 veces al día y frotar ligeramente.

Para garantizar la eficacia del tratamiento, debe administrarse durante 8 a 10 días.

Vía de Administración:

Tópica externa.

Condición de Venta:

Sin formula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica se encuentran incluidos en la Norma Farmacológica 13.1.3.0.N10.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. GESTAVIT® MATERNO

Expediente : 19936177

Radicado : 20181266524 / 20191010534

Fecha : 22/01/2019

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Revisora evaluar la solicitud de inclusión en normas farmacológicas del producto de referencia, así como la aprobación de la siguiente información farmacológica:

- Indicaciones: suplemento multivitamínico
- Contraindicaciones y advertencias: ninguna conocida en la dosis recomendada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica los conceptos emitidos en el Acta No. 17 de 2017 SEMPB Segunda Parte, numerales 3.12.1, 3.12.2, 3.12.3 y 3.12.4. Adicionalmente, la Sala aclara que el nombre del producto solo podrá ser aceptable en el caso que se dé su condición de medicamento.

3.3.2. PHARMATON® VITALITY

Expediente : 19924907
Radicado : 20181193721 / 2016129593
Fecha : 21/09/2018
Interesado : Libardo Cardenas

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora evaluar la respuesta presentada por el interesado mediante escrito No. 20181193721 a lo indicado en el Acta 14 de 2018 SEM numeral 3.3.9 e Información para Prescribir para el producto folio 50 al 56.

También se solicita conceptuar si el extracto estandarizado de Ginseng 115 ajustado 4% ginsenoides es considerado como principio activo, el cual hace parte de la formulación del producto y la presente formulación no ha cambiado desde que se otorgó el registro sanitario en Colombia, por cuanto en la actual norma farmacológica 2017 no está incluido y conforme a la solicitud del interesado y al certificado de producto farmacéutico emitido por la Agencia Swissmedic de Suiza allegado en la solicitud de renovación bajo el No. 16003576 del 01 de julio de 2016, lo declaran como principio activo dentro de la formulación del producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.3.9., la Sala considera que para optar por la clasificación como medicamento deben ajustarse a la definición de medicamento: es aquél

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado. Adicionalmente, la sala aclara que debe existir una indicación específica en los défcits de vitaminas específicas y allegar los estudios que demuestren la eficacia y seguridad de la actual composición.

La argumentación presentada por el interesado con base en la tradición de comercialización del producto y otros similares, evidencia de seguridad de productos similares y presunción de eficacia, sin presentar estudios específicos con la composición del preparado de la referencia, en la indicación solicitada, no permite concluir sobre su real utilidad en las indicaciones propuestas.

Finalmente, la Sala le recuerda que la composición de los suplementos dietarios deben ajustarse a las necesidades nutricionales.

Como el mismo interesado lo indica, el extracto estandarizado de ginseng no se encuentra como principio activo en las normas farmacológicas vigentes, dado que no cumple con las características para ello, con base en lo definido en el Acta No. 02 conjunta de 2010, numeral 2.4.

3.3.3 EMEND® IV 150mg

Expediente : 20016452
Radicado : 20181147679
Fecha : 24/07/2018
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:
Cada vial contiene 245,3mg equivalente a 150mg de Fosaprepitant

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Emend® IV en combinación con otros agentes antieméticos está indicado para la prevención de la náusea y el vómito agudos y tardíos asociados con ciclos iniciales y recurrentes de:

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Quimioterapia para el cáncer altamente emetogénica.
- Quimioterapia para el cáncer moderadamente emetogénica.

Contraindicaciones:

Emend® IV está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Emend® IV, aprepitant, polisorbato 80 o cualquiera de los componentes del producto.

Emend® IV no debe emplearse concomitantemente con pimizida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de la isoenzima 3A4 (CYP3A4) del citocromo P450 por el aprepitant podría originar concentraciones plasmáticas elevadas de estos medicamentos, causando potencialmente reacciones serias o que amenacen la vida.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, conceptuar acerca del inserto e IPP Versión 052018, del producto en los ítems relacionados con las, Precauciones, Advertencias y Posología y Grupo Etario, allegados como Respuesta al Auto 2018011522 del 25/09/2018.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar la siguiente información farmacológica para el producto de la referencia:

Precauciones y Advertencias:

Debido a que Fosaprepitant es rápidamente convertido a aprepitant (un inhibidor débil a moderado de CYP3A4), Fosaprepitant debe ser usado con precaución en pacientes que están recibiendo de manera concomitante medicamentos administrados por vía oral que son primariamente metabolizados a través de CYP3A4; algunos agentes quimioterapéuticos son metabolizados por CYP3A4. La inhibición débil de CYP3A4 por Fosaprepitant 150mg podría resultar en concentraciones plasmáticas elevadas de estos medicamentos concomitantes de administración oral.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata incluyendo enrojecimiento, eritema, disnea y shock anafilaxis/anafiláctico han ocurrido durante o inmediatamente después de la infusión de Fosaprepitant. Estas reacciones de hipersensibilidad han respondido generalmente a la discontinuación de la infusión y la administración de la terapia apropiada. No es recomendable reiniciar la infusión en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad.

Se han reportado reacciones en el sitio de infusión (ISRs, por sus siglas en inglés) con el uso de EMEND IV. La mayoría de las ISRs severas, incluyendo tromboflebitis y vasculitis, fueron reportadas con la administración de

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



quimioterapia vesicante concomitante (por ejemplo, basada en Antraciclina), particularmente cuando se asocia con extravasación. La necrosis también se informó en algunos pacientes con quimioterapia vesicante concomitante.

La coadministración de Fosaprepitant con warfarina podría generar una disminución clínicamente significativa del tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (RNI). En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, se debe vigilar estrechamente el RNI en el período de 2 semanas, particularmente en los Días 7 al 10, después de iniciado el régimen de Fosaprepitant en cada ciclo de quimioterapia.

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante y hasta por 28 días después de la administración de Fosaprepitant. Se deben utilizar métodos anticonceptivos alternativos o de reemplazo durante el tratamiento con Fosaprepitant por 1 mes después de la última dosis.

Embarazo:

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sólo debe usarse Emend® IV durante el embarazo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para la madre y el feto.

Madres en periodo de lactancia:

Emend® IV, cuando es administrado por vía intravenosa, es convertido rápidamente a aprepitant.

El aprepitant se excreta en la leche de las ratas lactantes. No se sabe si este medicamento es excretado en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados con la leche humana y a los posibles efectos adversos de aprepitant en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o la administración del medicamento, tomando en cuenta la importancia de éste para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

EMEND IV puede tener una influencia menor en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se pueden producir mareos y fatiga después de la administración de EMEND IV.

Posología y Grupo Etario:

Emend® IV para administración intravenosa es un profármaco liofilizado del aprepitant (Emend®), que contiene polisorbato 80 (PS80).

Emend® IV 150mg

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Emend® IV 150mg es administrado en el Día 1 solamente como infusión durante 20 – 30 minutos, iniciando 30 minutos antes de la quimioterapia. Emend® IV 150mg debe ser administrado de manera conjunta con un corticosteroide y un antagonistas 5-HT₃, como se especifica en las siguientes tablas. El inserto para el antagonista 5-HT₃, coadministrado debe ser consultado antes del inicio del tratamiento con Emend® IV 150 mg.

Dosis recomendada para la prevención de las náuseas y el vómito asociado con quimioterapia para el cáncer altamente emetogénica:

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Emend®IV 150mg	150mg IV	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Dexametasona**	12mg por vía oral	8mg por vía oral	8mg por vía oral 2 veces al día	8mg por vía oral 2 veces al día
Antagonista 5-HT ₃	Ver inserto para el antagonista 5-HT ₃ seleccionado para la información de dosificación apropiada.	Ninguna	Ninguna	Ninguna

**La Dexametasona debe ser administrada 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1 y en la mañana de los Días 2 a 4. La Dexametasona debe ser administrada en las noches en los Días 3 y 4. Considerar la dosis de la Dexametasona para Interacciones farmacológicas.

Dosis recomendada para la prevención de las náuseas y el vómito asociados con la quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica:

	Día 1 solamente
Emend® IV 150mg	150mg IV
Dexametasona**	12mg por vía oral
Antagonista 5-HT ₃	Ver inserto para el antagonista 5-HT ₃ seleccionado para información apropiada de dosificación.

**La Dexametasona debe ser administrada 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1. Considerar la dosis de la Dexametasona para interacciones farmacológicas.

Preparación de Emend® IV 150mg para inyección

1. Inyecte 5 mL de solución salina en el vial. Asegure que la solución salina sea adicionada a lo largo de la pared del vial con el fin de prevenir la formación de espuma. Rote el vial cuidadosamente. Evite sacudir y adicionar de manera violenta la solución salina dentro del vial.
2. Prepare una bolsa de infusión con 145 mL de solución salina.



3. Retire completamente el volumen del vial y transféralo a la bolsa de infusión que contiene los 145 mL de solución salina hasta completar un volumen total de 150 mL. Cuidadosamente invierta la bolsa 2 – 3 veces.

La solución reconstituida final es estable por 24 horas a temperatura ambiente (menor o igual a 25°C).

Los productos farmacéuticos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por material particulado y decoloración antes de la administración siempre y cuando la solución y el contenedor lo permitan.

Emend® IV 150 mg es incompatible con cualquier solución que contenga cationes divalentes (p. ej., Ca²⁺, Mg²⁺), incluyendo la Solución de Hartman y el lactato de Ringer. Emend® IV 150 mg no debe ser reconstituido o mezclado con soluciones para las cuales la compatibilidad física y química no ha sido establecida.

3.3.4. ERIVEDGE

Expediente : 20048393
Radicado : 20181088652/ 20181243611
Fecha : 27/11/2018
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:
Cada cápsula dura contiene 150mg de Vismodegib

Forma Farmacéutica:
Cápsula de gelatina dura

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma baso celular avanzado en los que la cirugía no es adecuada.

Contraindicaciones: Erivedge está contraindicado en las mujeres lactantes durante el tratamiento y hasta 24 meses después de recibir la última dosis, ya que podría causar graves defectos del desarrollo en los lactantes y niños amamantados

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Posología.

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para el prescriptor, versión: Versión 8.0 de Febrero de 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Auto No. 2018009965 del 21 de Mayo de 2018, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Posología.**
- **Inserto para el usuario e Información para prescribir versión: CCDS 11.**
- **Nueva posología**

Dosis habitual

La dosis diaria recomendada de Erivedge es de 150 mg.

Erivedge debe tomarse una vez al día, con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras; en ningún caso deben abrirse o masticarse.

La administración de Erivedge debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que aparezcan reacciones adversas inaceptables.

Modificaciones de la dosis

El tratamiento puede interrumpirse durante un periodo de hasta 4 semanas para facilitar el control de la tolerabilidad individual.

Dosis omitidas

Se indicará a los pacientes que, si omiten la toma de alguna de las dosis previstas de Erivedge, no tienen que tomar o compensar esa dosis, sino que deben proseguir la administración con la siguiente dosis programada.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Erivedge en niños y adolescentes (de <18 años de edad).

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Erivedge en los pacientes de edad ≥ 65 años.

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia.

3.3.5. CARDIOXANE

Expediente : 53057
Radicado : 20181119415
Fecha : 15/06/2018
Interesado : Clinigen Health Care Limited

Composición: Cada vial contiene dexrazoxane clorhidrato equivalente a 500mg de dexrazoxane base.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

Cardioprotección en pacientes tratados con doxorubicina y epirubicina

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Dexrazoxane está contraindicado para su uso en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad. Su uso está restringido a personas adultas con cáncer de seno avanzado o metastásico.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Contraindicaciones
- Inserto Versión: 3.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe explicar las razones del por qué excluye el párrafo muerte prematura de las advertencias y precauciones.

Así mismo, debe explicar el por qué excluye el riesgo de desarrollo de segundas neoplasias.

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, una vez realizada la evaluación del Inserto e IPP Versión: 3, la Sala Especializada de Medicamentos, considera que el interesado debe:

- 1. Ajustar las Indicaciones a las aprobadas en el Registro sanitario, en el sentido que debe quedar solamente así: “Cardioprotección en pacientes tratados con doxorubicina y epirubicina”.**
- 2. Ajustar las Contraindicaciones, Advertencias y precauciones y Posología a las aprobadas mediante la presente Acta, que se encuentran acorde con el llamado a Revisión de oficio emitido en Acta 39 de 2011 numeral 3.6.8.**

**3.3.6. BRILINTA 60mg
BRILINTA 90mg**

Expediente : 20097742 / 20039341
Radicado : 20181150895 / 20181150898
Fecha : 27/07/2018
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 60mg de Ticagrelor

Cada tableta recubierta contiene 90mg de Ticagrelor

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones:

Brilinta 90mg:

Brilinta® está indicado para ser coadministrado con ácido acetilsalicílico (ASA) para la prevención de episodios atero-trombóticos en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST), lo cual incluye a los pacientes que reciben un tratamiento médico y aquellos sometidos a angioplastia coronaria percutánea o a una intervención de revascularización coronaria por puenteo vascular.

Brilinta 60mg:

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Brilinta® 60 mg está indicado en la prevención de eventos trombóticos (muerte cardiovascular, infarto al miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes con historia de infarto al miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) y con alto riesgo de desarrollar eventos trombóticos.

El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, conceptuar acerca de la Información Para Prescribir IPP Versión: Clave: 2-2018, fecha de preparación de la versión julio de 2018, del producto en el ítem relacionado con la Posología y Grupo Etario, allegados como Respuesta al Auto 2018011527 y 2018011528 del 25/09/2018.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar la siguiente información farmacológica para el producto de la referencia:

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Riesgo de sangrado

Al igual que sucede con otros antiagregantes plaquetarios, el uso de Brilinta® en pacientes con un riesgo de sangrado elevado debe ponderarse frente a los beneficios esperados en materia de prevención de episodios trombóticos. Cuando exista una indicación clínica, Brilinta® debe usarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

- **Pacientes propensos a sufrir sangrado (por ejemplo por un traumatismo o una intervención quirúrgica recientes, por un sangrado gastrointestinal activo o reciente o debido a insuficiencia hepática moderada). Brilinta® está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo y en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal o insuficiencia hepática grave.**
- **Pacientes tratados en forma concomitante con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos [AINE], fibrinolíticos y/o anticoagulantes orales en las 24 horas previas a la administración de Brilinta®).**

La transfusión de plaquetas no revirtió el efecto antiplaquetario de Brilinta® en voluntarios sanos y es poco probable que sea de beneficio clínico en pacientes con sangrado. Dado que la coadministración de Brilinta® y desmopresina no redujo el tiempo de sangrado de referencia, es improbable que la desmopresina sea eficaz para tratar hemorragias clínicas.

El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y con el factor VIIa recombinante puede aumentar la hemostasia. Una vez

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



identificada y controlada la causa del sangrado, podrá reanudarse el tratamiento con Brilinta®.

Cirugía

- Antes de una intervención quirúrgica, el médico debe tomar en cuenta el perfil clínico de cada paciente para determinar el momento idóneo para suspender el tratamiento con Brilinta®, así como los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento antiplaquetario.
- Debido a la unión reversible de Brilinta®, el restablecimiento de la agregación plaquetaria es más rápido que con el clopidogrel. En el estudio OFFSET, la media de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) conseguida con Brilinta® 72 horas después de la administración fue comparable a la observada 120 horas después de la administración del clopidogrel. La desaparición más rápida del efecto podría reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, por ejemplo en los cuadros en los que es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento antiplaquetario debido a una intervención quirúrgica o un traumatismo.
- En los pacientes del estudio PLATO sometidos a una intervención de revascularización coronaria, Brilinta® se asoció con una incidencia de sangrado mayor similar a la observada con el clopidogrel en cada uno de los días posteriores a la suspensión del tratamiento, salvo en el Día 1 en el que la incidencia de sangrado mayor fue más alta con Brilinta®.
- Si se ha programado una cirugía y si no se desea el efecto antiplaquetario, el tratamiento con Brilinta® debe suspenderse 5 días antes de la cirugía.

Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico previo

Los pacientes con SCA y accidente cerebrovascular isquémico previo pueden ser tratados con Brilinta® hasta por 12 meses (Estudio PLATO).

En PEGASUS, no se incluyeron pacientes con historia de IM y accidente cerebrovascular isquémico previo.

Por lo tanto, en ausencia de datos se recomienda tener precaución para el tratamiento de más de un año de duración.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada

La experiencia existente con Brilinta® es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada; por lo tanto, se recomienda tener precaución en estos pacientes. Brilinta® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con un riesgo elevado de bradiarria

Una supervisión del ECG con el monitor de Holter ha demostrado una mayor frecuencia de pausas ventriculares generalmente asintomáticas durante el

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con ticagrelor en comparación con clopidogrel. Los eventos bradiarrítmicos han sido reportados en la fase de postcomercialización. En los estudios de fase III que evaluaron la seguridad y eficacia de Brilinta, los eventos bradiarrítmicos se informaron en una frecuencia similar para ticagrelor y comparadores (placebo, clopidogrel y AAS). Los pacientes con un riesgo elevado de episodios bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome de disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular de grado 2 ó 3 o síncope asociado con bradicardia) han sido excluidos del estudio de desenlace de Brilinta®. En consecuencia, dada la experiencia clínica limitada, se recomienda precaución en estos pacientes.

Disnea

Se ha reportado disnea usualmente de intensidad leve a moderada que generalmente se resuelve sin necesidad de discontinuar el tratamiento, en pacientes tratados con Brilinta®. Aún no se ha dilucidado el mecanismo subyacente. Si un paciente reporta disnea nueva, prolongada o empeoramiento de la misma, esto debe ser investigado completamente y si no se tolera, el tratamiento con Brilinta® debe ser suspendido.

Otros

Dado que en el Estudio PLATO se observó una relación entre la dosis de mantenimiento de ASA y la eficacia relativa del ticagrelor con respecto al clopidogrel, no se recomienda coadministrar el ticagrelor con dosis de mantenimiento de ASA elevadas (> 300 mg).

Debe evitarse la coadministración de Brilinta® con inhibidores potentes de la forma CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazadona, ritonavir y atazanavir) porque puede aumentar considerablemente la exposición a Brilinta®.

Suspensión del tratamiento

Los pacientes que deben suspender el tratamiento con Brilinta® corren un mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos o accidente cerebrovascular. Debe evitarse la suspensión prematura del tratamiento. Si es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento con Brilinta® a raíz de una reacción adversa, debe reanudarse a la brevedad posible cuando los beneficios esperados superen los riesgos asociados con la reacción adversa o una vez que se haya resuelto la reacción adversa.

Nuevas Interacciones:

Efectos de otros medicamentos en Brilinta®

Fármacos metabolizados por la forma CYP3A4



Ketoconazol (potente inhibidor de la CYP3A4). La coadministración del ketoconazol con el ticagrelor produjo aumentos de 2.4 veces de la concentración plasmática máxima (C_{max}) del ticagrelor y de 7.3 veces de su área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC). La C_{max} y el ABC del metabolito activo disminuyeron un 89% y un 56%, respectivamente. Se prevé que otros inhibidores potentes de la CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) tendrán efectos similares, por lo que no deben coadministrarse con Brilinta® (véase la sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de uso”).

Diltiazem (inhibidor moderado de la CYP3A4). La coadministración del diltiazem con el ticagrelor produjo aumentos del 69% y del 174%, de la C_{max} y el ABC del ticagrelor, respectivamente, así como una disminución del 38% de la C_{max} del metabolito activo, sin alterar su ABC. El ticagrelor no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del diltiazem. Brilinta® también puede coadministrarse con otros inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, eritromicina, fluconazol y verapamilo).

Rifampicina y otros inductores de la CYP3A4

La coadministración de la rifampicina con el ticagrelor disminuyó un 73% la C_{max} del ticagrelor y un 86% su ABC. La C_{max} del metabolito activo no varió y su ABC disminuyó un 46%. Se prevé que otros inductores de la CYP3A4 (por ejemplo fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) también reducirán la exposición al ticagrelor y quizás la eficacia de Brilinta®.

Ciclosporina (P-gp e inhibidor de CYP3A)

La coadministración de ciclosporina (600 mg) con ticagrelor incrementó la C_{max} y AUC de ticagrelor 2.3 y 2.8 veces, respectivamente. El AUC del metabolito activo aumentó un 32% y la C_{max} se redujo un 15% en presencia de ciclosporina. No se observó efecto de ticagrelor sobre los niveles sanguíneos de ciclosporina.

Otros

Los estudios sobre interacciones farmacológicas clínicas mostraron que la coadministración del ticagrelor con la heparina, la enoxaparina y el ácido acetilsalicílico no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del ticagrelor ni en las de su metabolito activo. La coadministración del ticagrelor con la heparina no tuvo ningún efecto en la heparina, según las determinaciones del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y del tiempo de coagulación activado (TCA). La coadministración del ticagrelor con la

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enoxaparina no tuvo ningún efecto en la enoxaparina según la determinación del factor Xa. Se ha informado una exposición retardada y disminuida a los inhibidores orales de P2Y12, incluido el ticagrelor y su metabolito activo, en pacientes tratados con morfina (aproximadamente 35% de reducción en ticagrelor). Esta interacción puede estar relacionada con la motilidad gastrointestinal reducida y, por tanto, se aplica a otros opiáceos. La relevancia clínica es desconocida.

Efectos de Brilinta® en otros medicamentos ***Fármacos metabolizados por la forma CYP3A4***

Simvastatina

La coadministración del ticagrelor con la simvastatina aumentó un 81% la C_{max} de la simvastatina y un 56% su ABC, y aumentó un 64% la C_{max} del metabolito ácido de la simvastatina y un 52% su ABC, con aumentos individuales de 2 a 3 veces. Se recomienda tener en cuenta la posible importancia clínica de la magnitud y amplitud de estos cambios de exposición en pacientes que requieren dosis superiores a 40 mg de simvastatina. La simvastatina no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del ticagrelor. Brilinta® puede ejercer un efecto similar en la lovastatina, pero no se prevén efectos de importancia clínica en otras estatinas.

Atorvastatina

La coadministración de la atorvastatina con el ticagrelor aumentó un 23% la C_{max} de la atorvastatina (ácido) y un 36% su ABC. Se observaron aumentos similares del ABC y la C_{max} de todos los metabolitos ácidos de la atorvastatina. Se considera, sin embargo, que tales aumentos carecen de importancia clínica.

Fármacos metabolizados por la forma CYP2C9 – Tolbutamida

La coadministración del ticagrelor con la tolbutamida no modificó las concentraciones plasmáticas de ninguno de los dos fármacos, lo cual indica que el ticagrelor no inhibe la CYP2C9 y que es improbable que altere el metabolismo mediado por la CYP2C9 de fármacos como la warfarina y la tolbutamida.

Anticonceptivos orales

La coadministración del ticagrelor con la asociación de levonorgestrel y etinilestradiol aumentó aproximadamente un 20% la exposición al etinilestradiol, pero no modificó la farmacocinética del levonorgestrel. No se prevén efectos de importancia clínica en la eficacia del anticonceptivo oral tras la

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



coadministración de Brilinta® con la asociación de levonorgestrel y etinilestradiol.

Digoxina (sustrato de la P-gp)

La coadministración del ticagrelor aumentó un 75% la C_{max} de la digoxina y un 28% su ABC. En consecuencia, se recomienda una supervisión clínica y de laboratorio adecuada al coadministrar Brilinta® con fármacos dependientes de la PgP con un estrecho margen terapéutico, por ejemplo la digoxina.

Otros tratamientos concomitantes

En los estudios clínicos, Brilinta® se administró frecuentemente con distintos medicamentos necesarios para tratar afecciones concomitantes tales como ácido acetilsalicílico, heparina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa por vía intravenosa, inhibidores de la bomba de protones, estatinas, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina. Dichos estudios no revelaron interacciones adversas de importancia clínica.

Posología y Grupo etario:

Brilinta 90 mg:

En pacientes con Síndromes coronarios agudos, el tratamiento con Brilinta® debe iniciarse con una dosis de carga única de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg) y continuarse con una dosis de 90 mg dos veces al día.

El tratamiento se recomienda durante 12 meses como mínimo, a menos que esté clínicamente indicado discontinuar Brilinta®. Después de un año, los pacientes a quienes se les inició la dosis de 90 mg dos veces al día pueden continuar el tratamiento con 60 mg dos veces al día sin interrupción.

Los pacientes que estén tomando Brilinta® también deben tomar una dosis baja diaria de mantenimiento de ácido acetil salicílico (ASA) de 75-100 mg, a menos que esté específicamente contraindicada. Se recomienda una dosis de carga inicial de ASA para pacientes con SCA.

Brilinta® 60 mg:

En pacientes con una historia de Infarto de Miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) no se requiere dosis de carga de Brilinta®, y la dosis recomendada es 60 mg dos veces al día. Se recomienda tratamiento a largo plazo, a menos que esté clínicamente indicado discontinuar la administración de Brilinta®.

Los pacientes que estén tomando Brilinta®, también deben tomar una dosis baja diaria de mantenimiento de ácido acetil salicílico (ASA) de 75-150 mg, a menos que esté específicamente contraindicado.

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes pueden iniciar tratamiento con **Brilinta® 60 mg** dos veces al día, independientemente de su régimen anti plaquetario previo, y sin tener en cuenta si ha transcurrido o no un lapso de tiempo en el tratamiento.

Los pacientes deben discontinuar su terapia antiplaquetaria actual antes de iniciar **Brilinta®**, con una dosis baja de ASA en la siguiente dosis programada.

Los pacientes a quienes se les inició tratamiento con **Brilinta® 90 mg** dos veces al día en el momento del evento agudo, después de un año pueden continuar el tratamiento con 60 mg dos veces al día sin interrupción.

Brilinta® 60 y 90 mg:

Dosis omitida

Deben evitarse las interrupciones del tratamiento. El paciente que haya omitido una dosis de **Brilinta®** deberá tomar su siguiente dosis a la hora programada.

Suspensión prematura

La suspensión prematura de cualquier tratamiento anti plaquetario, incluido **Brilinta®**, podría aumentar el riesgo de muerte de origen cardiovascular, de infarto de miocardio, o accidente cerebrovascular debido a la enfermedad subyacente del paciente.

Cambio de medicamento

En pacientes que tienen un evento de SCA, la dosis de carga de 180 mg debe administrarse tan pronto como sea posible independientemente de cualquier tratamiento antiplaquetario previo.

Los médicos que deseen cambiar a los pacientes, con un evento SCA anterior, a **Brilinta®** deben administrar la primera dosis de este fármaco 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiplaquetario.

Los comprimidos **Brilinta®** para administración oral pueden tomarse con o sin alimentos. Para pacientes que estén incapacitados para deglutir la(s) tableta(s) entera, las tabletas de **Brilinta®** se pueden triturar para convertirlas en un polvo fino y mezclarlas en medio vaso de agua y beberlas inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con medio vaso adicional de agua y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (CH8 o mayor).

Es importante purgar la sonda nasogástrica con agua después de administrar la mezcla.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de **Brilinta®** en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis.

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve.

Brilinta® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave y la información sobre el tratamiento de pacientes con daño hepático moderado es limitada.

3.3.7. NAZIDIL SOLUCION ISOTÓNICA DE AGUA DE MAR EN SPRAY NASAL

Radicado : 20191029076
Fecha : 19/02/2019
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la confirmación de que el producto Nazidil solución isotónica de agua de mar en spray nasal se encuentra incluido en la Norma Farmacológica 10.3.0.0.N10.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la solución salina a la que se refiere la norma farmacológica, es a la solución salina, orientada a ser un sustituto del suero fisiológico y en principio no contiene solutos adicionales al cloruro de sodio. Por lo tanto, soluciones salinas con composiciones diferentes que pretendan un registro sanitario como medicamento deben aportar la evidencia clínica que soporten las indicaciones solicitadas.

3.3.8. DIOSMINA 500 mg

Expediente : 19962154
Radicado : 2016022023
Fecha : 23/02/2016
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición:

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Cada tableta contiene 450mg de mg de Diosmina Micronizada y Purificada + 50mg de Flavonoides Expresados como Hesperidina Micronizada y Purificada

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: terapia sintomática de la insuficiencia venosa crónica: sensación de pesantez en las piernas, prurito en las zonas maleolares, dolor al lado medio centro de las piernas (trayecto de la safena interna).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a las sustancias activas o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: la administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales. Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto. Fertilidad, embarazo y lactancia: embarazo: los varios estudios experimentales en animales no han mostrado efectos teratógenos. Además, en la especie humana, no se ha descrito ningún efecto nocivo, hasta el momento. Lactancia: debido a la ausencia de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja la lactancia durante la duración del tratamiento. A falta de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja el tratamiento durante la lactancia. Fertilidad: los estudios de toxicidad reproductiva no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: no se han realizado estudios específicos sobre los efectos de la fracción flavonoide sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en una influencia insignificante sobre estas capacidades. Reacciones adversas: las siguientes reacciones adversas han sido notificadas y se clasifican utilizando la siguiente frecuencia. Muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100, <1/10); poco frecuentes (1/1000, <1/100); raras (1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Trastornos del sistema nervioso: raras: mareos, dolor de cabeza, malestar. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: colitis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: raras: erupción cutánea, prurito, urticaria frecuencia no conocida: edema aislado de la cara, labios y párpados. Excepcionalmente, edema de

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





quincke. Sobredosis: no se han descrito casos de sobredosis con el producto y suplementos dietarios.

Solicitud: El Grupo de Registros sanitarios de síntesis química solicita a lo Comisión revisora en Sala Especializada de Medicamentos, incluir en normas farmacológicas y aprobar la información farmacológica sobre Indicaciones, Contraindicaciones, precauciones y Advertencias para el producto de la referencia teniendo en cuenta lo siguiente:

Indicaciones: terapia sintomática de la insuficiencia venosa crónica: sensación de pesantez en las piernas, prurito en las zonas maleolares, dolor al lado medio centro de las piernas (trayecto de la safena interna).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a las sustancias activas o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: advertencias y precauciones especiales de empleo: la administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales. Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: no se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto. Fertilidad, embarazo y lactancia: embarazo: los varios estudios experimentales en animales no han mostrado efectos teratógenos, además, en la especie humana, no se ha descrito ningún efecto nocivo, hasta el momento. Lactancia: debido a la ausencia de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja la lactancia durante la duración del tratamiento. a falta de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja el tratamiento durante la lactancia. Fertilidad: los estudios de toxicidad reproductiva no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: no se han realizado estudios específicos sobre los efectos de la fracción flavonoide sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, sin embargo, en base al perfil de seguridad global de la fracción flavonoide, daflon no tiene o tiene una influencia insignificante sobre estas capacidades. Reacciones adversas: las siguientes reacciones adversas han sido notificadas y se clasifican utilizando la siguiente frecuencia. Muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100, <1/100); poco frecuentes (1/1000, <1/100); raras (> o igual

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1/10000: muy raras (<1/10000), frecuentes no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso: raras: mareos, dolor de cabeza, malestar. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: colitis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: raras: erupción cutánea, prurito, urticaria frecuencia no conocida: edema aislado de la cara, labios y párpados. Excepcionalmente, edema de quincke. Sobredosis: no se han descrito casos de sobredosis con el producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. ADVIL® CHILDREN TABLETAS MASTICABLES

Radicado : 20191007718
Fecha : 17/01/2019
Interesado : Pfizer S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 34 de 2018, numeral 3.1.9.4 en cuanto a la posología propuesta en cuanto a la recomendación de no exceder de tres tomas al día a menos de que sea prescrito por el médico, esto teniendo en cuenta que dicha recomendación se contradice con lo propuesto en la tabla de dosificación en la cual se incluyen las siguientes aclaraciones en referencia a la dosificación:

- 1 dosis cada 6 a 8 horas
- No exceder 4 dosis al día

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 34 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.4., en el sentido de indicar que la posología es la siguiente y no como se encuentra en el Acta mencionada:

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario, use la edad.

1 dosis cada 6 a 8 horas		
Peso (kg)	Edad (Años)	Dosis (Tabletas Masticables)
16-21	4-5	1,5
22-26	6-8	2
27-32	9-10	2.5
33-43	11-12	3

No exceder de tres tomas al día a menos que sea prescrito por el médico.

Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Vía de administración: Oral

No exceder de tres tomas al día a menos que sea prescrito por el médico.

**3.4.2. APRONAX® 275 mg
APRONAX® 550 mg**

Radicado : 20191002803
Fecha : 09/01/2019
Interesado : Bayer S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 17 de 2018, numeral 3.1.9.3 en lo concerniente a la posología para que quede clara para cada uno de los productos para ser declarada en los empaques. A este efecto se propone la siguiente relación:

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Apronax 275mg tabletas y cápsulas: 1 tableta recubierta o capsula de 275mg cada 6 – 8 horas o 1 tableta cada 12 horas. La dosis máxima diaria no debe exceder 1100mg (4 horas).

Apronax 550mg tabletas: 1 tableta recubierta cada 24 horas
Para el caso de Apronax 550mg no se reportaría la posología en los empaques por tratarse de un producto de venta bajo formula médica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la posología es la siguiente y no como se encuentra en el Acta No. 17 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.3:

**Nueva Dosificación:
Régimen de dosis**

La máxima dosis diaria de naproxeno base equivalente no debe sobrepasar 1000 mg (equivalente a 1100 mg de naproxeno sódico). Una dosis diaria (24 horas) de naproxeno base equivalente a 1000 mg no debe sobrepasarse a no ser que sea ordenado, de otro modo, por un profesional de la salud o autorizado por una autoridad local de salud.

Apronax 275mg tabletas y cápsulas: 1 tableta recubierta o capsula de 275mg cada 6 – 8 horas o 1 tableta cada 12 horas. La dosis máxima diaria no debe exceder 1100mg (4 tabletas/cápsula).

Apronax 550mg tabletas: 1 tableta recubierta cada 24 horas
Para el caso de Apronax 550mg no se reportaría la posología en los empaques por tratarse de un producto de venta bajo formula médica.

Los efectos indeseados se pueden minimizar al usar la dosis mínima efectiva para la menor duración necesaria para controlar los síntomas.

El naproxeno sódico no se debe tomar por más de 10 días, a no ser que el médico lo prescriba de otro modo. Si el dolor o la fiebre persisten o sí cambian los síntomas, es necesario consultar a un médico.

Liberación inmediata, formas de dosis sólidas orales:

Para la artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante, tomar naproxeno sódico de 275 o 550 mg, dos veces al día.

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el manejo del dolor, dismenorrea primaria y tendinitis y bursitis aguda, la dosis inicial recomendada es de 550 mg de naproxeno sódico seguido por 550 mg cada 12 horas o 275 mg cada 6 a 8 horas, tal y como se requiera. Luego, la dosis total diaria no debe sobrepasa 1100 mg de naproxeno sódico.

Para la gota aguda, la dosis inicial recomendada de naproxeno sódico es de 825 mg seguido por 275 mg cada 8 horas.

3.4.3. GLICERINA CARBONATADA

Radicado : 20191038093
Fecha : 04/03/2019
Interesado : Laboratorios León

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el numeral 3.3.6 del Acta No. 34 de 2018 en el sentido de establecer la concentración de glicerina por cuanto la referida en el numeral 2.4.3 del Acta 20 de 1998, a la cual remite el concepto, no está cuantificada y la composición es diferente a la presentada en la consulta según radicado 20181202828 del 03/10/2018.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita al interesado concretar su inquietud informando el tipo de formulación y la función que pretenda dar a la glicerina. La Sala considera que de acuerdo al Acta No. 20 de 1998 SEMPB, numeral 2.4.3 el interesado puede determinar los porcentajes correspondientes a cada uno de los productos. Sin embargo, los mismos pueden ser diferentes de acuerdo a la finalidad que se pretenda con el producto de interés y podrán ser incluidos en las normas si hay un razonamiento que así lo justifique.

3.4.4. IBUPROFENO 100mg/5mL

Expediente : 20152079
Radicado : 20181202197 / 20191037662
Fecha : 02/10/2018 - 01/03/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en Acta No. 37 de 2018, numeral 3.1.3.2 el cual indica que se debe ajustar la dosificación del producto.

Con lo anterior, el interesado considera que acoger la dosificación propuesta por comisión revisora puede conllevar a mayor probabilidad de errores en la dosificación del producto.

En referencia al rango de edad de niños mayores a 2 años, aclaramos nuevamente que no se incluye dentro de la dosificación propuesta puesto que el dispositivo que acompaña el producto no permite medir dosis mayores a las indicadas para niños de 6 meses a dos años.

Acorde a lo expuesto, el interesado solicita se apruebe la dosificación propuesta inicialmente como se menciona a continuación:

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 37 de 2018 SEM, numeral 3.1.3.2., en el sentido de indicar que la dosificación es la siguiente y no como se encuentra en el Acta mencionada:

Dosificación:

Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario use la edad.

Peso (Kg)	Edad	Dosis
6 meses a 2 años		
5-7	6 a 11 meses	2.5 mL (50 mg)
8-11	12 a 24 meses	3.75 mL (75 mg)

La dosis se puede repetir cada 8 horas (proporciona hasta 8 horas de alivio). No exceder 3 dosis al día a menos que sea prescrito por el médico. Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Vía de administración: Oral

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.5. DESCONGEL F GRIPA JARABE

Expediente : 19974976

Composición: Acetaminofen + Loratadina + Fenilefrina Clorhidrato (6.5g/100ml + 0.05g/100ml + 0.1g/100ml)

Forma farmacéutica: Jarabe

El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas solicita a la Comisión Revisora que se evalúe el número de la Norma Farmacológica para el producto:

Descongela F Gripe, Principio Activo: Acetaminofen + Loratadina + Fenilefrina Clorhidrato, Forma Farmacéutica: Jarabe y Concentración: 6.5g/100ml + 0.05g/100ml + 0.1g/100ml (Expediente N° 19974976)

El motivo de esta solicitud es que en el registro sanitario del producto en referencia aparece la Norma Farmacológica 16.5.0.0.N10 pero esta Norma Farmacológica no está conceptuada en Actas y no está en el compilado de Normas Farmacológicas.

Las Actas donde se conceptúa información farmacológica de este producto son: Acta 27 de 2005 numeral 2.1.5.8 y el Acta 22 de 2007 numeral 2.3.4 Sala SEMPB, mas no inclusión.

Los únicos medicamentos que pertenecen a Normas Farmacológicas (16.6.0.0.N10) para la asociación del producto de referencia son:

R05X	acetaminofén (PARACETAMOL) + FENILEFRINA CLORHIDRATO + LORATADINA	JARABE	325 mg + 10 mg + 2,5 mg / 5 mL
R05X	acetaminofén (PARACETAMOL) + FENILEFRINA CLORHIDRATO + LORATADINA	GRÁNULOS PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN ORAL	500 mg + 10 mg + 5 mg / Sobre
R05X	ACETAMINOFÉN + FENILEFRINA CLORHIDRATO + LORATADINA	SOLUCIÓN ORAL	100 mg + 1 mg + 2 mg

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

R05X	ACETAMINOFÉN + FENILEFRINA CLORHIDRATO + LORATADINA	TABLETA	500 mg + 5 mg + 2,5 mg
------	--	---------	---------------------------

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la norma farmacológica para el producto de la referencia es 16.6.0.0.N10.

3.4.6. EFFICORT CREMA LIPOFILICA

Expediente : 60032

Radicado : 20181230328

Fecha : 08/11/2018

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la inclusión en normas farmacológicas del producto Efficort crema lipofílica, considerando que el producto se aceptó en el Acta No 12 de 1997, numeral 2.4.1 y posteriormente se aprobó la información farmacológica mediante el Acta No 12 de 2017, numeral 3.3.1.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la norma farmacológica para el producto de la referencia es 13.1.10.0.N10.

3.4.7. FLUCONAZOL

Radicado : 20181238254

Fecha : 20/11/2018

Interesado : Procaps S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la información farmacológica del producto Fluconazol 200mg/100mL, solución inyectable, considerando que según resolución No. 2014000503, se concede Registro Sanitario bajo la norma farmacológica No. 4.1.2.0.N10, sin embargo la indicación no está conceptuada en actas de comisión Revisora.

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1. CLOTRIMAZOL 1%-NEOMICINA BASE 0.5%- DEXAMETASONA BASE 0.04%

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos Clotrimazol 1% - Neomicina Base 0.5% - Dexametasona Base 0.04% en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cada 100 g de crema contiene 1.0 g de Clotrimazol + 0.5 g de Neomicina sulfato equivalente a neomicina base + 0.04 g de Dexametasona fosfato disódico equivalente a dexametasona.

Forma farmacéutica:

Crema tópica.

Indicaciones:

Dermatitis causada por gérmenes sensibles al clotrimazol y/o neomicina.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a clotrimazol, dexametasona, neomicina, a otros antibióticos aminoglucósidos, otros corticoides o imidazoles, o a cualquiera de los ingredientes de la fórmula.
- Afecciones tuberculosas o virales de la piel.

Advertencias y Precauciones:

Precauciones:

No utilice otros productos para la piel sobre la zona afectada sin consultar a su médico. Se recomienda evitar vendajes oclusivos no transpirables, ya que favorecen la absorción sistémica.



Se debe suspender el tratamiento:

- Si aparecen reacciones indicativas de hipersensibilidad o irritación,
- Durante el embarazo, particularmente en el primer trimestre. Los estudios en animales con corticosteroides han mostrado toxicidad reproductiva, efectos embriotóxicos o teratogénicos.
- Durante la lactancia.

Se han descritos reacciones alérgicas cruzadas con aminoglucósidos.

Se debe utilizar por periodos cortos y no en superficies amplias; se aconseja no utilizar pañales desechables o calzoncitos de plásticos durante el tratamiento, ya que puede actuar como cubiertas oclusivas, no se debe utilizar concomitantemente con cubierta oclusiva en pacientes con eccema atópico.

No aplicar en los ojos ni en heridas abiertas profundas.

Debe administrarse con precaución en la población pediátrica, debido al mayor riesgo de reacciones adversas asociadas a la absorción de dexametasona. En niños sometidos a tratamiento tópico con corticosteroides se han notificado supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y síndrome de Cushing, entre otros efectos.

El uso de la neomicina durante periodos prolongados de tiempo, en amplias zonas o en presencia de lesiones cutáneas, puede dar lugar a efectos sistémicos tales como ototoxicidad y nefrotoxicidad. Tras la absorción sistémica de neomicina es más probable que se produzca toxicidad en pacientes con deterioro renal.

Advertencias:

Solo para uso externo. Evitar el contacto con los ojos y membranas mucosas.

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se aplica dos veces al día, según criterio médico. Aplicar una capa fina sobre la zona afectada dando un ligero masaje.

En los niños, la administración de corticoides tópicos debe limitarse a períodos cortos de tiempo y a la mínima cantidad efectiva del producto.

**Vía de Administración:
Tópica (externa).**

Interacciones:

No hay estudios de interacciones con otros medicamentos hasta la fecha. Los tratamientos de áreas extensas de la piel o los de larga duración con corticosteroides podrían dar lugar a interacciones similares a las que se producen con el tratamiento sistémico, como consecuencia de la absorción.

En caso de tratamiento conjunto con aminoglucósidos sistémicos se debe considerar la posibilidad de toxicidad acumulativa con la neomicina.

Reacciones adversas:

Ocasionalmente se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad, irritación, acné, hipertrichosis. Atrofia dérmica y estrías.

Las reacciones locales por el uso de Clotrimazol incluyen irritación y sensación de quemazón puede ocurrir en pacientes con tratamiento tópico, dermatitis alérgica por contacto.

Neomicina puede causar reacciones de hipersensibilidad, tales como rash, prurito y en algunos casos fiebre y anafilaxis, durante el tratamiento local con Neomicina puede estar asociado al uso combinado con corticoesteroides. Puede ocurrir sensibilidad cruzada con otros Aminoglucosidos.

Dexametasona tiene bajo efecto o no tiene efecto en la retención de sodio y de agua, cuando es aplicado en áreas amplias, cuando la piel esta lastimada, o con vendas oclusivas. Las reacciones adversas comunicadas con el uso de corticosteroides tópicos, especialmente tras el empleo de vendajes oclusivos, incluyen: ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, hipertrichosis,

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, maceración de la piel, infección secundaria, atrofia de la piel, estrías y miliaria.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

3.1.14.1 COAPROVEL ® 300/25 mg

Expediente : 19976565
Radicado : 20181231619 / 20181231622 / 20181257014
Fecha : 13/12/2018
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Irbesartan 300 g/Hidroclorotiazida 25 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión arterial

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a otros fármacos derivados de la sulfonamida (la hidroclorotiazida, es un fármaco derivado de la sulfonamida).
- En general, la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad es más probable en pacientes con una historia de alergia o asma bronquial.
- Coaprovel ® está contraindicado en pacientes con anuria, pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30mL/min), hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- Coaprovel está contraindicado en el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





- No administrar Coaprovel® concomitante con medicamentos que contienen aliskireno en pacientes con diabetes o insuficiencia renal moderada a severa (TFG <60mL/min/1.73m²).
- No coadministrar Coaprovel® con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en pacientes con nefropatía diabética.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

- hipotensión - pacientes con depleción de volumen: Coaprovel® se ha relacionado en raras ocasiones con hipotensión en pacientes hipertensos sin otros factores de riesgo para la hipotensión. puede esperarse que ocurra hipotensión sintomática en pacientes que desarrollan depleción de volumen y/o sal. la depleción de sodio y/o de volumen deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con Coaprovel®. las tiazidas pueden potenciar la acción de otros medicamentos antihipertensivos.
- morbilidad y mortalidad fetal/neonatal: aunque no existe experiencia de Coaprovel® en pacientes en gestación, la exposición in útero a los inhibidores de la eca durante los segundo y tercer trimestres de gestación se ha visto asociada a causar lesiones y muerte en el feto en desarrollo. por lo tanto, como para cualquier medicamento que también actúe directamente en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, Coaprovel® no debe ser utilizado durante la gestación/embarazo. si durante el tratamiento se detecta la gestación, Coaprovel® debe discontinuarse tan pronto sea posible.
- las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón. no se recomienda el uso rutinario de diuréticos en mujeres embarazadas, por lo demás sanas. ello expone a la madre y al feto a riesgos innecesarios, incluyendo ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y otras reacciones adversas posibles, que se han presentado en adultos.
- bloqueo dual del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) el bloqueo dual del SRAA, con Coaprovel® con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con aliskireno, no se recomienda ya que aumentan los riesgos de hipotensión, hipercalemia, y cambios en la función renal. el uso de

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Coaprovel® en combinación con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o condiscfunción renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).
- el uso de Coaprovel® en combinación con un IECA está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética generales: debido al efecto inhibitorio sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, es posible anticipar cambios en la función renal durante el tratamiento con Coaprovel® en individuos susceptibles. en pacientes cuya función renal depende principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.e.j.: pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave o pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en uno o ambos riñones), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. la posibilidad de un efecto similar con el uso de antagonistas del receptor de angiotensina ii, como Coaprovel®, no puede ser excluido.
 - los efectos antihipertensivos de las tiazidas pueden ser aumentados en pacientes con postsimpatectomía.
 - deterioro de la función hepática y renal: Coaprovel® no debe utilizarse en pacientes con deterioro renal severo (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). En pacientes con deterioro de la función renal puede producirse azoemia asociada a la utilización de hidroclorotiazida.
 - Coaprovel® debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que ligeras alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico podrían precipitar un coma hepático.
 - desequilibrio electrolítico y metabólico: las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden producir desequilibrio hídrico o electrolítico (hipocalemia, hiponatremia, y alcalosis hipoclorémica). aunque la hipocalemia puede desarrollarse con el uso de diuréticos tiazídicos en monoterapia, especialmente a dosis altas, la terapia concomitante con irbesartán reduce la frecuencia de la hipocalemia inducida por diuréticos. el déficit de cloro generalmente es leve y usualmente no requiere tratamiento. las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y producir una elevación leve y transitoria del calcio sérico. una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de hiperparatiroidismo. antes de realizar las pruebas de función paratiroidea debe interrumpirse el tratamiento con tiazidas. las tiazidas han demostrado

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incrementar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a hipomagnesemia.

- en algunos pacientes en tratamiento con tiazidas puede producirse hiperuricemia o precipitarse un ataque agudo de gota. en pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de insulina o de agentes hipoglucemiantes. durante la terapia con tiazidas puede manifestarse una diabetes mellitus latente. se ha asociado el tratamiento con diuréticos tiazídicos con incrementos de los niveles de colesterol y triglicéridos; sin embargo, a la dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida contenida en Coaprovel®, estos efectos no se han observado o han sido mínimos.
- el monitoreo de los parámetros de laboratorio puede ser necesario en pacientes en riesgo de trastornos electrolíticos o metabólicos.
- lupus eritematoso sistémico: se ha reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de diuréticos tiazídicos.
- glaucoma de ángulo estrecho agudo secundario y miopía aguda:
- hidroclorotiazida es una sulfonamida. las sulfonamidas o derivados de las sulfonamidas pueden causar una reacción idiosincrática la cual puede resultar en glaucoma de ángulo estrecho agudo secundario y/o miopía aguda. los síntomas incluyen disminución de la agudeza visual de inicio agudo o dolor ocular y típicamente, ocurre luego de varias horas o semanas luego de la iniciación del medicamento. el glaucoma agudo de ángulo estrecho sin tratamiento puede ocasionar pérdida permanente de la visión. el tratamiento primario consiste en discontinuar el medicamento tan rápido como sea posible. se debe considerar tratamiento médico o quirúrgico rápidamente si la presión intraocular permanece sin control. los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo estrecho pueden incluir antecedentes de alergia a la penicilina o a las sulfonamidas.

Precauciones

- bloqueo dual del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)
- bloqueo dual del SRAA por combinación de Coaprovel® con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con aliskiren, no se recomienda ya que aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalemia, y cambios en la función renal.

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- el uso de Coaprovel® en combinación con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o disfunción renal (TFG < 60 ml/min/1.73 m²).
- el uso de Coaprovel® en combinación con un IECA está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética (ver contraindicaciones e interacciones).

General

- como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina aldosterona se pueden esperar cambios en la función renal de los individuos susceptibles. en los pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina aldosterona (por ej. pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal de uno o de ambos riñones, o pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave), el tratamiento con otros fármacos que afectan este sistema se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia
- renal aguda y/o muerte. la posibilidad de efectos similares con el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina ii incluyendo Coaprovel® no se puede excluir.
- en los pacientes a los que se les ha realizado simpatectomías, el efecto de los diuréticos tiazídicos para disminuir la presión arterial puede estar incrementado.
- su uso no es recomendado en pacientes menores de 18 años.

Relacionadas a excipientes

- este producto contiene lactosa. pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este producto medicinal.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Modificación en reacciones adversas
- Inserto versión Coaprovel - Irbesartan + Hidroclorotiazida CCDS V13_LRC_8 Diciembre 2016 Revisión: Octubre 2018
- Inserto versión CCDS V13_LRC_8 Diciembre 2016 Revisión: Octubre 2018

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a otros fármacos derivados de la sulfonamida (la hidroclorotiazida es un fármaco derivado de la sulfonamida). En general, la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad es más probable en pacientes con una historia de alergia o asma bronquial.

CoAprovel® está contraindicado en pacientes con anuria, pacientes con insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina < 30ml/min), hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis. CoAprovel está contraindicado en el segundo y tercer trimestre de embarazo.

No administrar CoAprovel® concomitante con medicamentos que contiene Aliskireno en pacientes con diabetes o insuficiencia renal moderada a severa (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).

No coadministrar CoAprovel® con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en pacientes con nefropatía diabética.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias

Bloqueo dual del Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).

Bloqueo dual del SRAA por combinación de CoAprovel® con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con Aliskireno, no se recomienda ya que aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal. La coadministración requeriría una estrecha vigilancia de la función renal, el balance de electrolitos y la tensión arterial.

Hipotensión-Pacientes con depleción de volumen

CoAprovel® raramente se ha asociado con hipotensión en los pacientes hipertensos que no tienen otros factores de riesgo para el desarrollo de hipotensión. Es posible que ocurra hipotensión sintomática, en los pacientes con depleción de sodio o de volumen. La depleción de volumen y/o sodio debe corregirse antes de iniciar el

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con CoAprovel®. Las tiazidas pueden potenciar la acción de otros fármacos antihipertensivos (Ver Interacciones).

Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal

Aunque no hay experiencia con CoAprovel® en mujeres embarazadas, la exposición en el útero a los inhibidores de la ECA dados a las mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestres, se ha reportado, que causa daño y muerte al feto en desarrollo. Así, como con cualquier medicamento que afecte directamente el sistema de renina- angiotensina-aldosterona, CoAprovel® no debe ser usado durante el embarazo. Si el embarazo es detectado durante la terapia, CoAprovel® debe ser suspendido lo antes posible.

Las tiazidas cruzan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. El uso rutinario de diuréticos en la mujer embarazada no es recomendable ya que puede causar un daño innecesario incluyendo ictericia neonatal, trombocitopenia y posiblemente otras reacciones adversas las cuales hayan ocurrido en el adulto.

Alteraciones de la función hepática y renal

No se recomienda el uso de CoAprovel® en pacientes con enfermedad renal severa (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min) (Ver Contraindicaciones). La precipitación de azoemia asociada a hidroclorotiazida puede ocurrir en los pacientes con alteraciones de la función renal.

CoAprovel® debe ser utilizado con precaución en los pacientes con alteraciones de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que alteraciones menores en el equilibrio hidroelectrolítico, pueden precipitar el desarrollo de coma hepático.

Desequilibrio metabólico y electrolítico

Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio hidroelectrolítico (hipocalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Sin embargo, la hipocalemia puede desarrollarse cuando diuréticos tipo tiazidas, son usados solos, especialmente con dosis altas. En forma concomitante con irbesartán, se reduce la frecuencia de hipocalemia inducida por diuréticos. La deficiencia de cloruro es generalmente moderada y usualmente no requiere de tratamiento. La excreción de calcio disminuye con las tiazidas, lo cual puede causar una elevación intermitente

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o ligera del calcio sérico. Una hipercalcemia marcada, sugiere la posibilidad de un hiperparatiroidismo. Las tiazidas deben ser discontinuadas antes de llevar a cabo pruebas de función paratiroidea. Las tiazidas han demostrado incrementar la excreción urinaria de magnesio, lo cual podría resultar en una hipomagnesemia.

En algunos pacientes en tratamiento con tiazidas puede producirse hiperuricemia o precipitarse un ataque agudo de gota. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de insulina o de agentes hipoglucemiantes. Durante la terapia con tiazidas puede manifestarse una diabetes mellitus latente. Se ha asociado el tratamiento con diuréticos tiazídicos con incrementos de los niveles de colesterol y triglicéridos; sin embargo, a la dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida contenida en CoAprovel®, estos efectos no se han observado o han sido mínimos.

El monitoreo de los parámetros de laboratorio puede ser necesario en pacientes en riesgo de trastornos electrolíticos o metabólicos.

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

La exacerbación o activación del LES ha sido reportado durante el uso de diuréticos tipo tiazidas.

Glaucoma secundario agudo de ángulo estrecho y/o Miopía Aguda

La hidroclorotiazida es una sulfonamida. La sulfonamida o medicamentos derivados de la sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrática, que puede resultar en glaucoma secundario agudo de ángulo estrecho y/o una miopía aguda. Síntomas que consisten en la aparición aguda de la disminución de la agudeza visual o dolor ocular típicamente ocurren dentro de las primeras horas a semanas de la iniciación del medicamento.

Un glaucoma agudo de ángulo estrecho sin tratamiento puede conducir a una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es discontinuar la toma del medicamento, tan pronto como sea posible. Un tratamiento médico o quirúrgico puede ser considerado, si la presión intraocular permanece sin control. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo estrecho pueden incluir una historia de alergia a la sulfonamida o la penicilina (ver Reacciones Adversas).

Precauciones

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bloqueo dual del Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

Bloqueo dual del SRAA por combinación de CoAprovel® con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con Aliskireno, no se recomienda ya que aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal. La coadministración requeriría una estrecha vigilancia de la función renal, el balance de electrolitos y la tensión arterial.

El uso de CoAprovel® en combinación con Aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o disfunción renal (TFG < 60 ml/min/1.73 m²).

El uso de CoAprovel® en combinación con un IECA está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética (ver Contraindicaciones e Interacciones).

General

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona se pueden esperar cambios en la función renal de los individuos susceptibles. En los pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej. pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal de uno o de ambos riñones, o pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave), el tratamiento con otros fármacos que afectan este sistema se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La posibilidad de efectos similares con el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II incluyendo CoAprovel® no se puede excluir.

En los pacientes a los que se les ha realizado simpatectomías, el efecto de los diuréticos tiazídicos para disminuir la presión arterial puede estar incrementado.

Su uso no es recomendado en pacientes menores de 18 años.

Relacionadas a excipientes

Este producto contiene lactosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa o mala absorción de glucosa- galactosa no deben tomar este producto medicinal.

Nuevas reacciones adversas

Experiencia clínica

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha evaluado la combinación de irbesartán e hidroclorotiazida en cuanto a la seguridad, en estudios clínicos con 2750 sujetos aproximadamente, incluidos 1540 pacientes hipertensos tratados por más de 6 meses y más de 960 pacientes tratados durante un año o más. Por lo general, los eventos adversos en los pacientes que recibieron CoAprovel® fueron leves y transitorios y no tuvieron relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no estuvo relacionada con la edad, el género o la raza.

En estudios clínicos placebo-controlados que incluyeron 898 pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida (duración usual del tratamiento de 2 a 3 meses), la discontinuación del tratamiento a causa de algún evento adverso clínico o de laboratorio fue de 3,6% para los pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida y de 6.8% para los pacientes tratados con placebo (p= 0,023).

En la tabla anexa se muestran los eventos adversos clínicos probablemente o posiblemente relacionados, o con una relación incierta con el tratamiento que ocurrieron en por lo menos el 1% de los pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida, irbesartán, hidroclorotiazida o con placebo, en los ensayos controlados.

Tabla 1. Reacciones adversas en Ensayos clínicos de hipertensión controlados con placebo

Sistema Corporal/Evento	Incidencia atribuida al tratamiento			
	Porcentaje (%) de Pacientes*			
	Irbesartán/HCT n = 898	Irbesartán n = 400	Hidroclorotiazida n = 380	placebo n = 236
<i>General</i>				
Fatiga	4,9*	2,5	2,1	1,7
Debilidad	0,3	0,5	0,8	1,3
Cardiovascular				
Edema	0,9	0,8	1,3	0,8
Dermatología				
Rash cutáneo	0,7	0,3	1,1	0,8
Endocrino				
Disfunción sexual	0,7	0,5	1,1	0
Gastrointestinal				
Boca seca	0,2	0,3	1,1	0,4
Náusea/vómito	1,8	1,0	0,8	0
Genitourinario				
Uresis anormal	1,4	0,3	0,3	0,8
Musculoesquelético				
Dolor	0,6	0,3	1,3	0,8
Sistema nervioso				
Mareo	5,6	4,0	4,5	3,8
Dolor de cabeza	6,6	4,3	5,8	10,2

* Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento con Coaprovel® y placebo (p=0,03).

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras reacciones adversas (eventos clínicos probablemente o posiblemente relacionados o con una relación incierta con el tratamiento) ocurrieron con una frecuencia de 0,5% a <1% y con una incidencia ligeramente mayor en los pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida que en los pacientes tratados con placebo, incluyen: diarrea, mareos (ortostático), cambios en la libido, taquicardia e inflamación de las extremidades. Ninguno de los eventos tuvo diferencia estadística significativa entre los pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida y los pacientes tratados con placebo.

Ocurrieron reacciones adversas con una incidencia de 0,5% a <1% así como un ligero aumento en la incidencia en los pacientes tratados con monoterapia de irbesartán comparados con los pacientes tratados con placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, incluyeron: anomalías del ECG, prurito, dolor abdominal y debilidad en las extremidades.

Otras reacciones adversas con interés clínico, con una frecuencia <0,5% y con un leve incremento de la incidencia en pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida al compararse con el grupo placebo, fueron hipotensión y síncope.

Terapia inicial

Los eventos adversos en los estudios de hipertensión severa y moderada descritos abajo, son similares a los eventos adversos descritos en los estudios de hipertensión descritos anteriormente.

En un estudio de hipertensión moderada (PAD promedio en sedestación entre 90 y 110 mmHg), los tipos e incidencia de eventos adversos reportados por los pacientes tratados con CoAprovel® como terapia inicial fueron similares al perfil de eventos adversos en pacientes en monoterapia inicial con irbesartán o hidroclorotiazida. No hubo casos reportados de síncope en el grupo de la terapia combinada, y hubo un evento reportado en el grupo de la monoterapia con hidroclorotiazida.

La incidencia de los eventos adversos predefinidos en CoAprovel®, irbesartán y Hidroclorotiazida, respectivamente, fueron los siguientes: 0,9%,

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



0% y 0% para la hipotensión, 3,0%, 3,8% y 1,0% para el mareo, el 5,5%, 3,8%, y 4,8% para el dolor de cabeza; 1,2%, 0%, y 1,0% para la hipercalemia, y 0,9%, 0% y 0% para hipocalemia.

Las tasas de discontinuación debido a eventos adversos con el CoAprovel®, irbesartán solo, y la Hidroclorotiazida sola fueron de 6,7%, 3,8% y 4,8%.

En un estudio de hipertensión severa (PAD en sedestación ≥ 110 mm Hg), el patrón general de eventos adversos reportados durante las 7 semanas de seguimiento, fue similar en pacientes tratados con CoAprovel® como terapia inicial y en pacientes tratados con irbesartán como terapia inicial. Las incidencias de eventos adversos pre-especificados del CoAprovel® e irbesartán, respectivamente fueron: 0% y 0% para síncope; 0,6% y 0% para hipotensión; 3,6% y 4,0% para mareo; 4,3% y 6,6% para dolor de cabeza; 0,2% y 0% para hipercalemia; y 0,6% y 0,4% para hipocalemia.

Las tasas de discontinuación debido a eventos adversos para CoAprovel® e irbesartán solo fueron de 2,1% y 2,2%, respectivamente.

Experiencia Post-comercialización

Así como con otros antagonistas de receptores de angiotensina II han sido reportados casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad (angioedema, urticaria) con el irbesartán como monoterapia. Los siguientes eventos también han sido reportados en estudios post-comercialización: vértigo, astenia, hipercalemia, ictericia, mialgias, pruebas de funcionamiento hepático con niveles elevados, hepatitis, tinnitus y alteración en el funcionamiento renal incluyendo casos de falla renal en pacientes en riesgo.

Otros eventos adversos (sin relación con el medicamento) reportadas con el uso de hidroclorotiazida sola incluyen: anorexia, irritación gástrica, diarrea, constipación, ictericia (ictericia intrahepática colestática) pancreatitis, sialadenitis, vértigo, parestesia, xantopsia, leucopenia, neutropenia/ agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, reacción de fotosensibilidad, fiebre, urticaria, angitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea), alteraciones respiratorias (incluyendo neumonía y edema pulmonar), reacción anafiláctica, necrólisis epidérmica tóxica, hiperglicemia, glucosuria, hiperuricemia, alteraciones de

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



electrólitos (incluyendo hiponatremia e hipocalcemia), disfunción renal, nefritis intersticial, espasmo muscular, debilidad, cansancio y trastornos oculares (visión borrosa transitoria, glaucoma secundario agudo de ángulo estrecho y/o miopía aguda).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación en reacciones adversas**
- **Inserto versión Coaprovel - Irbesartan + Hidroclorotiazida CCDS V13_LRC_8 Diciembre 2016 Revisión: Octubre 2018**
- **Inserto versión CCDS V13_LRC_8 Diciembre 2016 Revisión: Octubre 2018**

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a otros fármacos derivados de la sulfonamida (la hidroclorotiazida es un fármaco derivado de la sulfonamida). En general, la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad es más probable en pacientes con una historia de alergia o asma bronquial.

CoAprovel® está contraindicado en pacientes con anuria, pacientes con insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina < 30ml/min), hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.

CoAprovel está contraindicado en el segundo y tercer trimestre de embarazo.

No administrar CoAprovel® concomitante con medicamentos que contiene Aliskireno en pacientes con diabetes o insuficiencia renal moderada a severa (TFG < 60 ml/min/1,73 m2).

No coadministrar CoAprovel® con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en pacientes con nefropatía diabética.

Nuevas precauciones y advertencias

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias

Bloqueo dual del Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).

Bloqueo dual del SRAA por combinación de CoAprovel® con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con Aliskireno, no se recomienda ya que aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal. La coadministración requeriría una estrecha vigilancia de la función renal, el balance de electrolitos y la tensión arterial.

Hipotensión-Pacientes con depleción de volumen

CoAprovel® raramente se ha asociado con hipotensión en los pacientes hipertensos que no tienen otros factores de riesgo para el desarrollo de hipotensión. Es posible que ocurra hipotensión sintomática, en los pacientes con depleción de sodio o de volumen. La depleción de volumen y/o sodio debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con CoAprovel®. Las tiazidas pueden potenciar la acción de otros fármacos antihipertensivos (Ver Interacciones).

Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal

Aunque no hay experiencia con CoAprovel® en mujeres embarazadas, la exposición en el útero a los inhibidores de la ECA dados a las mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestres, se ha reportado, que causa daño y muerte al feto en desarrollo. Así, como con cualquier medicamento que afecte directamente el sistema de renina- angiotensina-aldosterona, CoAprovel® no debe ser usado durante el embarazo. Si el embarazo es detectado durante la terapia, CoAprovel® debe ser suspendido lo antes posible.

Las tiazidas cruzan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. El uso rutinario de diuréticos en la mujer embarazada no es recomendable ya que puede causar un daño innecesario incluyendo ictericia neonatal, trombocitopenia y posiblemente otras reacciones adversas las cuales hayan ocurrido en el adulto.

Alteraciones de la función hepática y renal

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda el uso de CoAprovel® en pacientes con enfermedad renal severa (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min) (Ver Contraindicaciones). La precipitación de azoemia asociada a hidroclorotiazida puede ocurrir en los pacientes con alteraciones de la función renal.

CoAprovel® debe ser utilizado con precaución en los pacientes con alteraciones de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que alteraciones menores en el equilibrio hidroelectrolítico, pueden precipitar el desarrollo de coma hepático.

Desequilibrio metabólico y electrolítico

Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio hidroelectrolítico (hipocalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Sin embargo, la hipocalemia puede desarrollarse cuando diuréticos tipo tiazidas, son usados solos, especialmente con dosis altas. En forma concomitante con irbesartán, se reduce la frecuencia de hipocalemia inducida por diuréticos. La deficiencia de cloruro es generalmente moderada y usualmente no requiere de tratamiento. La excreción de calcio disminuye con las tiazidas, lo cual puede causar una elevación intermitente o ligera del calcio sérico. Una hipercalcemia marcada, sugiere la posibilidad de un hiperparatiroidismo. Las tiazidas deben ser descontinuadas antes de llevar a cabo pruebas de función paratiroidea. Las tiazidas han demostrado incrementar la excreción urinaria de magnesio, lo cual podría resultar en una hipomagnesemia.

En algunos pacientes en tratamiento con tiazidas puede producirse hiperuricemia o precipitarse un ataque agudo de gota. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de insulina o de agentes hipoglucemiantes. Durante la terapia con tiazidas puede manifestarse una diabetes mellitus latente. Se ha asociado el tratamiento con diuréticos tiazídicos con incrementos de los niveles de colesterol y triglicéridos; sin embargo, a la dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida contenida en CoAprovel®, estos efectos no se han observado o han sido mínimos.

El monitoreo de los parámetros de laboratorio puede ser necesario en pacientes en riesgo de trastornos electrolíticos o metabólicos.

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La exacerbación o activación del LES ha sido reportado durante el uso de diuréticos tipo tiazidas.

Glaucoma secundario agudo de ángulo estrecho y/o Miopía Aguda

La hidroclorotiazida es una sulfonamida. La sulfonamida o medicamentos derivados de la sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrática, que puede resultar en glaucoma secundario agudo de ángulo estrecho y/o una miopía aguda. Síntomas que consisten en la aparición aguda de la disminución de la agudeza visual o dolor ocular típicamente ocurren dentro de las primeras horas a semanas de la iniciación del medicamento.

Un glaucoma agudo de ángulo estrecho sin tratamiento puede conducir a una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es descontinuar la toma del medicamento, tan pronto como sea posible. Un tratamiento médico o quirúrgico puede ser considerado, si la presión intraocular permanece sin control. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo estrecho pueden incluir una historia de alergia a la sulfonamida o la penicilina (ver Reacciones Adversas).

Precauciones

Bloqueo dual del Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

Bloqueo dual del SRAA por combinación de CoAprovel® con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con Aliskireno, no se recomienda ya que aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal. La coadministración requeriría una estrecha vigilancia de la función renal, el balance de electrolitos y la tensión arterial.

El uso de CoAprovel® en combinación con Aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o disfunción renal (TFG < 60 ml/min/1.73 m²).

El uso de CoAprovel® en combinación con un IECA está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética (ver Contraindicaciones e Interacciones).

General

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona se pueden esperar cambios en la función renal de los individuos susceptibles. En los pacientes cuya función renal depende

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la actividad del sistema renina- angiotensina-aldosterona (por ej. pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal de uno o de ambos riñones, o pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave), el tratamiento con otros fármacos que afectan este sistema se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La posibilidad de efectos similares con el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II incluyendo CoAprovel® no se puede excluir.

En los pacientes a los que se les ha realizado simpatectomías, el efecto de los diuréticos tiazídicos para disminuir la presión arterial puede estar incrementado.

Su uso no es recomendado en pacientes menores de 18 años.

Relacionadas a excipientes

Este producto contiene lactosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa o mala absorción de glucosa- galactosa no deben tomar este producto medicinal.

Nuevas reacciones adversas

Experiencia clínica

Se ha evaluado la combinación de irbesartán e hidroclorotiazida en cuanto a la seguridad, en estudios clínicos con 2750 sujetos aproximadamente, incluidos 1540 pacientes hipertensos tratados por más de 6 meses y más de 960 pacientes tratados durante un año o más. Por lo general, los eventos adversos en los pacientes que recibieron CoAprovel® fueron leves y transitorios y no tuvieron relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no estuvo relacionada con la edad, el género o la raza.

En estudios clínicos placebo-controlados que incluyeron 898 pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida (duración usual del tratamiento de 2 a 3 meses), la discontinuación del tratamiento a causa de algún evento adverso clínico o de laboratorio fue de 3,6% para los pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida y de 6.8% para los pacientes tratados con placebo (p= 0,023).

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la tabla anexa se muestran los eventos adversos clínicos probablemente o posiblemente relacionados, o con una relación incierta con el tratamiento que ocurrieron en por lo menos el 1% de los pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida, irbesartán, hidroclorotiazida o con placebo, en los ensayos controlados.

Tabla 1. Reacciones adversas en Ensayos clínicos de hipertensión controlados con placebo

Sistema Corporal/Evento	Incidencia atribuida al tratamiento Porcentaje (%) de Pacientes*			
	Irbesartán/HCT n = 898	Irbesartán n = 400	Hidroclorotiazida n = 380	placebo n = 236
<i>General</i>				
Fatiga	4,9*	2,5	2,1	1,7
Debilidad	0,3	0,5	0,8	1,3
Cardiovascular				
Edema	0,9	0,8	1,3	0,8
Dermatología				
Rash cutáneo	0,7	0,3	1,1	0,8
Endocrino				
Disfunción sexual	0,7	0,5	1,1	0
Gastrointestinal				
Boca seca	0,2	0,3	1,1	0,4
Náusea/vómito	1,8	1,0	0,8	0
Genitourinario				
Uresis anormal	1,4	0,3	0,3	0,8
Musculoesquelético				
Dolor	0,6	0,3	1,3	0,8
Sistema nervioso				
Mareo	5,6	4,0	4,5	3,8
Dolor de cabeza	6,6	4,3	5,8	10,2

* Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento con Coaprovel® y placebo (p=0,03).

Otras reacciones adversas (eventos clínicos probablemente o posiblemente relacionados o con una relación incierta con el tratamiento) ocurrieron con una frecuencia de 0,5% a <1% y con una incidencia ligeramente mayor en los pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida que en los pacientes tratados con placebo, incluyen: diarrea, mareos (ortostático), cambios en la libido, taquicardia e inflamación de las extremidades. Ninguno de los eventos tuvo diferencia estadística significativa entre los pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida y los pacientes tratados con placebo.

Ocurrieron reacciones adversas con una incidencia de 0,5% a <1% así como un ligero aumento en la incidencia en los pacientes tratados con monoterapia de irbesartán comparados con los pacientes tratados con

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, incluyeron: anomalías del ECG, prurito, dolor abdominal y debilidad en las extremidades.

Otras reacciones adversas con interés clínico, con una frecuencia <0,5% y con un leve incremento de la incidencia en pacientes tratados con irbesartán/hidroclorotiazida al compararse con el grupo placebo, fueron hipotensión y síncope.

Terapia inicial

Los eventos adversos en los estudios de hipertensión severa y moderada descritos abajo, son similares a los eventos adversos descritos en los estudios de hipertensión descritos anteriormente.

En un estudio de hipertensión moderada (PAD promedio en sedestación entre 90 y 110 mmHg), los tipos e incidencia de eventos adversos reportados por los pacientes tratados con CoAprovel® como terapia inicial fueron similares al perfil de eventos adversos en pacientes en monoterapia inicial con irbesartán o hidroclorotiazida. No hubo casos reportados de síncope en el grupo de la terapia combinada, y hubo un evento reportado en el grupo de la monoterapia con hidroclorotiazida.

La incidencia de los eventos adversos predefinidos en CoAprovel®, irbesartán y Hidroclorotiazida, respectivamente, fueron los siguientes: 0,9%, 0% y 0% para la hipotensión, 3,0%, 3,8% y 1,0% para el mareo, el 5,5%, 3,8%, y 4,8% para el dolor de cabeza; 1,2%, 0%, y 1,0% para la hipercalemia, y 0,9%, 0% y 0% para hipocalemia.

Las tasas de discontinuación debido a eventos adversos con el CoAprovel®, irbesartán solo, y la Hidroclorotiazida sola fueron de 6,7%, 3,8% y 4,8%.

En un estudio de hipertensión severa (PAD en sedestación ≥ 110 mm Hg), el patrón general de eventos adversos reportados durante las 7 semanas de seguimiento, fue similar en pacientes tratados con CoAprovel® como terapia inicial y en pacientes tratados con irbesartán como terapia inicial. Las incidencias de eventos adversos pre-especificados del

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CoAprovel® e irbesartán, respectivamente fueron: 0% y 0% para síncope; 0,6% y 0% para hipotensión; 3,6% y 4,0% para mareo; 4,3% y 6,6% para dolor de cabeza; 0,2% y 0% para hipercalemia; y 0,6% y 0,4% para hipocalemia.

Las tasas de discontinuación debido a eventos adversos para CoAprovel® e irbesartán solo fueron de 2,1% y 2,2%, respectivamente.

Experiencia Post-comercialización

Así como con otros antagonistas de receptores de angiotensina II han sido reportados casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad (angioedema, urticaria) con el irbersartán como monoterapia. Los siguientes eventos también han sido reportados en estudios post-comercialización: vértigo, astenia, hipercalemia, ictericia, mialgias, pruebas de funcionamiento hepático con niveles elevados, hepatitis, tinnitus y alteración en el funcionamiento renal incluyendo casos de falla renal en pacientes en riesgo.

Otros eventos adversos (sin relación con el medicamento) reportadas con el uso de hidroclorotiazida sola incluyen: anorexia, irritación gástrica, diarrea, constipación, ictericia (ictericia intrahepática colestática) pancreatitis, sialadenitis, vértigo, parestesia, xantopsia, leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, reacción de fotosensibilidad, fiebre, urticaria, angitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea), alteraciones respiratorias (incluyendo neumonía y edema pulmonar), reacción anafiláctica, necrólisis epidérmica tóxica, hiperglicemia, glucosuria, hiperuricemia, alteraciones de electrolitos (incluyendo hiponatremia e hipocalemia), disfunción renal, nefritis intersticial, espasmo muscular, debilidad, cansancio y trastornos oculares (visión borrosa transitoria, glaucoma secundario agudo de ángulo estrecho y/o miopía aguda).

Siendo las 16:00 del día 27 de Marzo de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

LUCIA AYALA RODRIGUEZ
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos (E)
Presidente SEM

Acta No. 09 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co

