

**COMISIÓN REVISORA**  
**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**  
**ACTA No. 20 DE 2018**  
**SESIÓN ORDINARIA**  
**13 Y 16 DE JULIO DE 2018**

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
    - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
    - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
    - 3.1.11 Modificación de Condición de Venta
  - 3.3. Consultas
  - 3.4. Aclaraciones

**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

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos  
Gicel Karina López González

Javier Humberto Guzmán Cruz  
Director General del Invima

## 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

NA

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

#### 3.1.4.1. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO 81mg + ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 1g

Expediente : 20120829  
Radicado : 2016182115/2017082653/2017091568/20181081006  
Fecha : 25/04/2018  
Interesado : Procaps S.A.  
Fabricante : Procaps S.A.

Composición:  
Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene: Acido Acetilsalicílico 81mg y Ácidos Grasos Omega-3 1g, (Equivalente a 840 mg de EPA + DHA).

Forma Farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina con forma de dosificación Unigel™

Indicaciones:  
Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular

Contraindicaciones:

Antecedentes de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, pacientes con úlcera péptica, hemofilia y otras discrasias sanguíneas, insuficiencia renal avanzada, cirrosis hepática, asma o pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes. No debe usarse en infecciones por influenza o varicela, ya que su uso se ha asociado al Síndrome de Reye en niños menores de 14 años.

#### Precauciones y Advertencias:

##### Monitoreo

Pruebas de laboratorio: En pacientes con insuficiencia hepática, la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) deben ser controlados periódicamente durante el tratamiento con Unigel. En algunos pacientes, tratados con EPA + DHA, se observó aumento de los niveles de ALT, sin un aumento concomitante en los niveles de AST.

En algunos pacientes, puede aumentar los niveles de LDL-C, el cual debe ser controlado periódicamente durante el tratamiento.

Los estudios de laboratorio deben realizarse periódicamente para medir los niveles de TG del paciente durante el tratamiento.

Alergia al pescado: Unigel<sup>TM</sup> contiene ésteres de ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) obtenidos a partir de aceite de pescado. No se sabe si los pacientes con alergia al pescado y/o los crustáceos, tienen un mayor riesgo de una reacción alérgica.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad: Se han realizado estudios de carcinogenicidad en ratas con dosis orales por sonda de hasta 2 g/kg/día, (hasta 5 veces la exposición sistémica humana después de una dosis oral de 4 g/día basado en una comparación de superficie corporal), sin aumento en la incidencia de tumores.

Los etil-ésteres de AG Omega-3 no resultaron mutagénicos o clastogénicos en ensayos de aberraciones cromosómicas en las células pulmonares de hámster chino V79 o en linfocitos humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas con dosis orales por sonda de hasta 2 g/kg/día, tratadas durante 2 semanas antes y durante el apareamiento, gestación y lactancia, no se observó ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Abuso De Drogas y Dependencia: No se conocen efectos de abuso o dependencia ocasionados por los componentes de UnigelTM. Advertencias: En tratamientos prolongados y para mayor seguridad se recomienda monitorear el tiempo de sangrado.

**Reacciones Adversas:**

Ligadas ésteres etílicos de ácidos grasos de omega-3. (EPA+DHA)

Experiencia de los ensayos clínicos: Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas notificadas en al menos 3% y con una frecuencia mayor que el placebo para los pacientes tratados con EPA + DHA, basada en datos reunidos a través de 23 estudios clínicos, se enumeran en la Tabla anexa.

Tabla. Reacciones adversas que ocurren con una incidencia = 3% y mayor que el placebo en los estudios clínicos de EPA + DHA				
Reacción adversa*	EPA + DHA (N=655)		Placebo (N=370)	
	n	%	n	%
Eructos	29	4	5	1
Dispepsia	22	3	6	2
Alteraciones del gusto	27	4	1	<1
*Los estudios incluyeron pacientes con HTG y HTG severa.				

Otras reacciones adversas de los ensayos clínicos se enumeran a continuación:

- Trastornos del Sistema digestivo:  
Estreñimiento, trastornos gastrointestinales y vómitos.
- Trastornos metabólicos y nutricionales:  
Aumento de ALT y AST.
- Trastornos de la piel:  
Prurito y sarpullido.

**Ligadas a Ácido Acetil Salicílico:**

Los efectos adversos más comunes del ASA<sup>1</sup> a dosis terapéuticas son alteraciones gastrointestinales tales como: Náuseas, dispepsia, vómitos.

Los síntomas gastrointestinales pueden ser minimizados por la administración conjunta con alimentos. Irritación de la mucosa gástrica con mínima erosión, ulceración, hematemesis y melena puede suceder. En algunos casos se presentan pequeñas hemorragias, que a menudo son asintomáticas; este evento adverso puede ocurrir en aproximadamente 70 % de los pacientes; esta situación no suele ser de importancia clínica, sin embargo, unos pocos pacientes, refieren anemia por deficiencia de hierro durante la terapia al largo plazo con ASA. Este evento adverso se puede disminuir con la utilización de comprimidos de liberación modificada con recubrimiento entérico u otro, H<sub>2</sub> - antagonistas, o altas dosis de antiácidos. Raramente ocurren hemorragias gastrointestinales mayores. Algunas personas, especialmente con asma crónica, urticaria o rinitis crónica, presentan una notable hipersensibilidad al ASA, lo que puede provocar reacciones como urticaria y otras erupciones de la piel, angioedema, rinitis y grave, incluso mortal broncoespasmo paroxístico y disnea. Las personas, sensibles al ASA a menudo son sensibles a otros AINE.

El ASA Aumenta el tiempo de sangrado, disminuye la adhesividad de las plaquetas, y en grandes dosis, puede causar hipoprotrombinemia; esto puede causar otros trastornos de la sangre, incluyendo trombocitopenia.

El ASA y otros salicilatos pueden causar hepatotoxicidad, sobre todo en pacientes con artritis idiopática juvenil u otras enfermedades del tejido conectivo. En los niños el uso de la aspirina ha sido implicado en algunos casos de síndrome de Reye, que conduce a severas restricciones a las indicaciones para la terapia de ASA en los niños.

#### Interacciones:

Potencializa el efecto de anticoagulantes orales, heparina y agentes trombolíticos, también de los hipoglucemiantes orales. Su uso conjunto con alcohol o agentes antiinflamatorios no esteroideos aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales. Antagoniza el efecto antihipertensivo del captopril; probablemente pueda ocurrir lo mismo con los inhibidores de la ECA. Por su efecto en el balance ácido-base, los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden incrementar el riesgo de intoxicación por salicilatos en pacientes que reciben grandes dosis de ácido acetilsalicílico

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de Reposición contra la Resolución No. 2018008444 del 27 de febrero de 2018 emitida con base en el concepto del Acta No. 01 de 2017 Numeral 3.1.4.7., en el sentido de revocar dicha resolución y se otorgue concepto favorable a la Evaluación Farmacológica de Nueva Asociación, nueva forma farmacéutica y nueva concentración y adicionalmente sea aprobada la Información Para Prescribir allagada bajo radicado 2016182115 para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión revisora ratifica el concepto del Acta No. 01 de 2017 SEM, numeral 3.1.4.7., puesto que la información presentada que incluye el informe parcial de estudio ASCEND, no desvirtúa lo conceptuado en la Norma Farmacológica 8.2.4.0.N40 que estipula que “No se aceptan asociaciones de hipolipemiantes con otros fármacos por no existir justificación terapéutica”.

### 3.1.4.2. DUONILA DUO

Expediente : 20135895  
Radicado : 2017157262/20181091683  
Fecha : 10/05/2018  
Interesado : Soluciones Integrales Regulatorias S.A.S.  
Fabricante : Ache Laboratorios Farmaceuticos S.A.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene Clorhidrato de Memantina 5mg + Clorhidrato de Donepecilo 10mg
- Cada Tableta Recubierta contiene Clorhidrato de Memantina 10mg + Clorhidrato de Donepecilo 10 mg
- Cada Tableta Recubierta contiene Clorhidrato de Memantina 15mg + Clorhidrato de Donepecilo 10 mg
- Cada Tableta Recubierta contiene Clorhidrato de Memantina 20mg + Clorhidrato de Donepecilo 10 mg

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Tratamiento de la Demencia de Alzheimer moderada a severa

Contraindicaciones:

- Memantina: Estados severos de confusión. Epilepsia. Insuficiencia renal severa. Una contraindicación relativa es la administración simultánea de amantadina. Embarazo y lactancia.
- Donepecilo: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de donepecilo o a los derivados de la piperidina

Precauciones y Advertencias:

- Se deben monitorear a los pacientes en busca de síntomas de sangrado gastrointestinal activo u oculto, especialmente aquellos con mayor riesgo de desarrollar úlceras. Puede causar diarrea, náuseas y vómitos.
- Durante la anestesia es probable que se presente relajación exagerada muscular de tipo succinilcolina
- Puede tener efectos vagotónicos en los ganglios sinoauricular y atrioventricular que se manifiestan como bradicardia o bloqueo cardíaco
- Duonila Duo puede causar obstrucciones en el flujo de la vejiga
- Las condiciones que aumentan el pH de la orina pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina, dando como resultado un aumento de los niveles plasmáticos de memantina.

Reacciones Adversas:

Memantina: Puede producirse vértigo, desasosiego e inquietud motora, hiperexcitación, cansancio, cefaleas y náuseas de forma dependiente de la dosis. En casos aislados se ha observado una reducción del umbral de convulsiones en pacientes con una predisposición aumentada a las crisis epilépticas.

Donepecilo: Los eventos adversos más frecuentes, definidos como los que ocurrieron por lo menos a una frecuencia de 5% de pacientes que recibieron 10 mg/día y cuya tasa fue el doble que la del placebo, son predecibles en gran parte por las acciones colinomiméticas de Donepecilo.

Entre ellos se incluyen náusea, diarrea, insomnio, vómito, calambres musculares, fatiga y anorexia. Estos eventos adversos con frecuencia fueron leves y transitorios, y se resolvieron durante la continuación del tratamiento con Donepecilo sin necesidad de modificar la dosis.

#### Interacciones:

**Memantina:** Pueden potenciarse las acciones y los efectos secundarios de los barbitúricos, neurolépticos, anticolinérgicos, L-dopa y agonistas dopaminérgicos (p. ej., bromocriptina) y amantadina. Cuando se administran simultáneamente dantroleno o baclofeno, puede modificarse la acción de estos fármacos, precisando, entonces, un ajuste de la dosis.

**Donepecilo:** En concentraciones de 0.3 a 10  $\mu\text{g/ml}$ , Donepecilo no afectó la unión de la furosemida (5  $\mu\text{g/ml}$ ), digoxina (2 ng/ml) o warfarina (3  $\mu\text{g/ml}$ ) con la albúmina humana. De manera similar, la unión de Donepecilo con la albúmina humana no fue afectada por la furosemida, digoxina o warfarina.

**Efecto de Donepecilo en el metabolismo de otros medicamentos:** No se han realizado estudios clínicos in vivo para evaluar el efecto de Donepecilo en la depuración de fármacos metabolizados por CYP 3A4 (por ejemplo, cisaprida y terfenadina) o CYP 2D6 (por ejemplo, imipramina). Sin embargo, los estudios in vitro muestran una baja tasa de unión con estas enzimas (media de  $K_i$  de 50 a 130  $\mu\text{M}$ ) que, dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas de Donepecilo (164 nM), indican escasas probabilidades de interferencia.

No se sabe si, Donepecilo tiene potencial para la inducción de enzimas hepáticas.

En estudios farmacocinéticos formales se evaluó el potencial de Donepecilo para la interacción de teofilina, cimetidina, warfarina y digoxina. No se observaron efectos significativos en la farmacocinética de estos fármacos.

**Efectos de otros medicamentos en el metabolismo de Donepecilo** El ketoconazol y quinidina, que inhiben CYP 450, 3A4 y 2D6, respectivamente, inhiben el metabolismo de donepecilo in vitro. No se sabe si estos inhibidores producen un efecto clínico.

Los inductores de CYP 2D6 y CPY 3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamacepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían aumentar la tasa de eliminación de Donepecilo.



Los estudios farmacocinéticos formales demostraron que el metabolismo, de Donepecilo no se ve afectado significativamente por la administración concurrente de digoxina o cimetidina.

Vía de Administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis final de la asociación es de Donepecilo 10 mg/día y memantina 20 mg/día. Como la combinación está indicada en pacientes con dosis estable de Donepecilo de 10 mg/día, la titulación de la dosis estable de memantina deberá ser realizada con incrementos semanales de 5 mg hasta alcanzar la dosis recomendada de 20 mg/día.

De la siguiente forma:

1. Primera semana 1 tableta de Donepecilo10mg + Memantina 5mg/día
2. Segunda semana 1 tableta de Donepecilo10mg + Memantina 10mg/día
3. Tercera semana 1 tableta de Donepecilo10mg + Memantina 15mg/día
4. Cuarta semana 1 tableta de Donepecilo10mg + Memantina 20mg/día
5. Cuando el paciente ya viene recibiendo Memantina 20 mg, se inicia con 1 tableta de Donepecilo10mg + Memantina 20mg/día.

Está indicada en mayores de 18 años.

Historial Comercial: La combinación se encuentra aprobada por la FDA desde 2014 NDA No. 206439 y por la Agencia Europea de Medicamentos EMA

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018004720 emitido con base en el concepto del Acta No. 04 de 2018 Numeral 3.1.4.2., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Evaluación Farmacológica para Nueva Asociación.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, puesto que la información presentada no desvirtúa la objeción planteada de incluir en los estudios clínicos un grupo

comparador únicamente con memantina para comparar el beneficio que aportaría la asociación propuesta.

**3.1.4.3. CARIVALAN® 6.25 mg/5mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**  
**CARIVALAN® 12.5 mg/5mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**  
**CARIVALAN® 12.5 mg/7.5mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**  
**CARIVALAN® 25 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

Expediente : 20134555  
Radicado : 2017142434/20181086778  
Fecha : 03/05/2018  
Interesado : Mutter y Asociados S.A.S.  
Fabricante : Les Laboratories Servier Industrie

Composición:

- Cada comprimido recubierto con película contiene 6,25 mg de carvedilol y 5 mg de ivabradina (equivalente a 5,390 mg de ivabradina en forma de hidrócloruro).
- Cada comprimido recubierto con película contiene 12,5 mg de carvedilol y 5 mg de ivabradina (equivalente a 5,390 mg de ivabradina en forma de hidrócloruro).
- Cada comprimido recubierto con película contiene 12,5 mg de carvedilol y 7,5 mg de ivabradina (equivalente a 8,085 mg de ivabradina en forma de hidrócloruro).
- Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de carvedilol y 5 mg de ivabradina (equivalente a 5,390 mg de ivabradina en forma de hidrócloruro).

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película.

Indicaciones: Está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos con ritmo sinusal normal ya controlado con ivabradina y carvedilol tomados concomitantemente al mismo nivel de dosis para:

- El tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias.
- El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (clase II-IV de la NYHA) con disfunción sistólica

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a algún beta-bloqueante o a alguno de los excipientes incluidos.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia cardíaca aguda o inestable/descompensada.
- Angina inestable.
- Angina de Prinzmetal.
- Bloqueo A-V de 2º o 3er grado.
- Enfermedad del nodo sinusal (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular).
- Bradicardia sintomática o grave (< 50 latidos por minuto).
- Infarto agudo de miocardio.
- Shock cardiogénico.
- Dependencia del marcapasos (frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos);
- Enfermedad vascular periférica grave (ej. fenómeno de Raynaud).
- Hipotensión grave (presión arterial sistólica <90 mmHg, presión arterial diastólica <50 mmHg).
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada con obstrucción bronquial.
- Historia de broncoespasmo o asma.
- Acidosis metabólica.
- Feocromocitoma no tratado.
- Combinación con verapamilo o diltiazem que son inhibidores moderados del CYP3A4 con propiedades reductoras de la frecuencia cardíaca
- Combinación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos apropiados.

## Precauciones y advertencias:

### Advertencias especiales

Falta de beneficio sobre eventos cardiovasculares en pacientes con angina de pecho crónica estable sintomática

Carivalan está indicado sólo en el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable ya que ivabradina no ha demostrado efectos beneficiosos sobre eventos cardiovasculares (ej. infarto de miocardio o muerte cardiovascular)

### Medición de la frecuencia cardíaca

Dado que la frecuencia cardíaca puede fluctuar considerablemente en el tiempo, cuando se mida la frecuencia cardíaca en reposo en pacientes en tratamiento con ivabradina cuando se considere necesario un ajuste de dosis, se tendrán en cuenta mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas. Esto también aplica a pacientes con una frecuencia cardíaca baja, especialmente cuando la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 lpm, o después de una reducción de dosis.

### Arritmias cardíacas

La ivabradina no es eficaz en el tratamiento o la prevención de arritmias cardíacas y probablemente pierde su eficacia cuando aparece una taquiarritmia (ej. taquicardia ventricular o supraventricular). Por tanto, Carivalan no se recomienda en pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas que interfieren con la función del nodo sinusal.

En pacientes tratados con ivabradina, el riesgo de desarrollar fibrilación auricular está. La fibrilación auricular ha sido más frecuente en pacientes que utilizan de manera concomitante amiodarona o antiarrítmicos potentes de clase I. Se recomienda una monitorización clínica regular de los pacientes tratados con ivabradina para detectar la aparición de fibrilación auricular (sostenida o paroxística), que debe también incluir monitorización electrocardiográfica si está indicado clínicamente (ej. en caso de angina exacerbada, palpaciones, pulso irregular).

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de la fibrilación auricular y se les debe aconsejar que contacten con su médico si éstos aparecen. Si durante el tratamiento se desarrolla fibrilación auricular, se debe reconsiderar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo de continuar el tratamiento con Carivalan.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con defectos de conducción intraventricular (bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha) y disincronía ventricular deben ser monitorizados estrechamente.

Uso en pacientes con una frecuencia cardíaca baja

No se debe iniciar el tratamiento con Carivalan en pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo previa al tratamiento inferior a 50 latidos por minuto.

Si, durante el tratamiento con Carivalan, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, se debe reducir progresivamente la dosis de los componentes individuales, asegurando que el paciente se mantiene en una dosis óptima de carvedilol e ivabradina o se suspenderá el tratamiento.

Combinación con bloqueantes de canales de calcio

El uso concomitante de Carivalan con antagonistas del calcio reductores de la frecuencia cardíaca tales como verapamilo o diltiazem está contraindicado. No se han observado problemas de seguridad al combinar la ivabradina con los nitratos y con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina tales como amlodipino. No se ha establecido una eficacia adicional de ivabradina en asociación con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina.

Insuficiencia cardíaca crónica

La insuficiencia cardíaca debe ser estable antes de considerar el tratamiento con Carivalan. Carivalan no está recomendado en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase IV según la clasificación funcional NYHA, debido a los datos limitados de esta población con ivabradina.

Carivalan se debe utilizar con precaución en combinación con glucósidos digitálicos, ya que estos productos, al igual que el carvedilol, pueden enlentecer la conducción AV.

Ictus

No se recomienda el uso de Carivalan inmediatamente después de un ictus, puesto que no se dispone de datos con ivabradina en estas situaciones.

Función visual

Ivabradina influye en la función retiniana. No existe evidencia de un efecto tóxico del tratamiento a largo plazo con ivabradina sobre la retina (ver sección 5.1). Se considerará la suspensión del tratamiento si aparece un deterioro inesperado de la función visual. Se tendrá precaución en pacientes con retinitis pigmentosa.

## Precauciones de uso

### Suspensión del tratamiento

La toma de ivabradina se puede interrumpir si es necesario, sin embargo no se debe cesar el tratamiento con beta-bloqueantes bruscamente, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica. La interrupción del tratamiento con Carivalan debe ser continuado con la toma inmediata de comprimidos de carvedilol, asegurándose que el paciente mantiene una dosis óptima de carvedilol. Se debe disminuir progresivamente la posología individual del carvedilol; por ejemplo, reduciendo la dosis diaria a la mitad cada tres días. Si es necesario, se puede iniciar de manera simultánea una terapia de sustitución para prevenir la exacerbación de la angina de pecho. Si el paciente desarrolla cualquier síntoma, la dosis se debe reducir más lentamente.

### Función renal en insuficiencia cardíaca congestiva

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal en el tratamiento con carvedilol a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y presión arterial baja (PAS < 100 mmHg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa, y/o insuficiencia renal subyacente.

### Pacientes con hipotensión

Se dispone de datos limitados en pacientes con hipotensión leve o moderada, y por tanto la ivabradina debe usarse con precaución en estos pacientes. Carivalan está contraindicado en pacientes con hipotensión grave (presión arterial sistólica < 90 mmHg, presión arterial diastólica < 50 mmHg) (ver sección 4.3).

### Fibrilación auricular – Arritmias cardíacas

No existe evidencia de riesgo de bradicardia (excesiva) al restablecerse el ritmo sinusal cuando se inicia una cardioversión farmacológica en pacientes tratados con ivabradina. Sin embargo, al no disponer de datos suficientes, la cardioversión con corriente continua de carácter no urgente deberá considerarse 24 horas después de la última dosis de Carivalan.

Uso en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT

Debe evitarse el uso de Carivalan en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan dicho intervalo (ver sección 4.5). Si fuera necesaria la asociación terapéutica, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

La reducción de la frecuencia cardíaca, como la causada por ivabradina, puede exacerbar la prolongación del intervalo QT, lo cual podría ocasionar arritmias graves, en concreto Torsades de pointes.

Pacientes hipertensos que requieren modificaciones en el tratamiento de la presión arterial.

En el estudio SHIFT un mayor número de pacientes experimentaron episodios de aumento de la presión arterial mientras fueron tratados con ivabradina (7,1%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (6,1%). Estos episodios se produjeron con más frecuencia poco después de que se modificara el tratamiento para la presión arterial, fueron transitorios, y no afectaron al efecto del tratamiento de ivabradina. Cuando las modificaciones del tratamiento se realizan en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tratados con ivabradina, la presión arterial se debe monitorizar en un intervalo apropiado.

#### Pacientes diabéticos

Carvedilol puede enmascarar los síntomas y signos de una hipoglucemia aguda. En pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus, el uso de carvedilol puede ir asociado a un empeoramiento del control de la glucosa en sangre. Por lo tanto, en los pacientes diabéticos en tratamiento con Carivalan es necesario hacer un seguimiento regular de la glucemia, debiéndose efectuar el correspondiente ajuste de la terapia hipoglucemiante si es necesario (ver sección 4.5).

#### Enfermedad vascular periférica

Carivalan debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad vascular periférica, dado que su efecto beta-bloqueante podría precipitar o agravar los síntomas de la enfermedad. Lo mismo ocurre a los pacientes con enfermedad de Raynaud, puesto que puede producirse una exacerbación o empeoramiento de los síntomas. Carivalan está contraindicado en caso de enfermedad vascular periférica grave (ver sección 4.3).

#### Anestesia y cirugía mayor

Los beta-bloqueantes reducen el riesgo de arritmias en la anestesia, sin embargo, el riesgo de hipotensión también puede aumentar. Por tanto, se debe tener precaución con el uso de ciertos fármacos anestésicos, debido a la sinergia de los efectos inotrópicos negativos del carvedilol y los anestésicos (ver sección 4.5).

### Tirotoxicosis/hipertiroidismo

Los beta-bloqueantes, como el carvedilol, pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo y los síntomas de una tirotoxicosis.

### Lentes de contacto

Se debe advertir a las personas que utilicen lentes de contacto y estén en tratamiento con Carivalan, ya que se puede disminuir la secreción lacrimal, debido a que contiene carvedilol.

### Hipersensibilidad

Carivalan debe administrarse con precaución a pacientes con un historial de graves reacciones de hipersensibilidad así como a pacientes sometidos a una terapia de desensibilización puesto que los beta-bloqueantes como el carvedilol, pueden aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas.

### Psoriasis

En pacientes que presenten un historial personal o familiar de psoriasis asociado a una terapia con beta-bloqueantes, Carivalan debe prescribirse solamente después de sopesar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio ya que los beta-bloqueantes pueden empeorar las reacciones de la piel.

### Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma, debe comenzarse a administrar un fármaco alfa-bloqueante antes de utilizar cualquier fármaco betabloqueante. Aunque carvedilol presenta actividades farmacológicas alfa y beta-bloqueantes, no hay experiencia sobre su uso en esta enfermedad. Por tanto, será necesario tener precaución al administrar Carivalan a pacientes en los que se sospecha la presencia de un feocromocitoma.

### Otras precauciones

Debido a la limitada experiencia clínica, carvedilol no debe utilizarse en pacientes con hipertensión lábil o secundaria, hipotensión ortostática, miocarditis aguda, obstrucción hemodinámicamente importante de las válvulas cardíacas o del tracto de salida ventricular, enfermedad arterial periférica en etapa terminal o tratamiento concomitante con antagonistas de los receptores  $\alpha_1$  o agonistas de los receptores  $\alpha_2$ .

### Excipientes



Este medicamento contiene lactosa. 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 tomar este medicamento.

**Reacciones adversas:**

**Resumen del perfil de seguridad**

Para el carvedilol, la frecuencia de las reacciones adversas no es dosis-dependiente, con excepción de mareo, anomalías de la visión y bradicardia.

Para la ivabradina, las reacciones adversas más frecuentes, fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia, son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.

**Tabla de reacciones adversas**

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante el tratamiento con carvedilol e ivabradina, administrados por separado, y clasificadas según la convención MedDRA de órganos del sistema y frecuencia:

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos adversos	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
Infecciones e infestaciones	Bronquitis	Frecuente	-
	Neumonía	Frecuente	-
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente	-
	Infección del tracto urinario	Frecuente	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuente	-
	Eosinofilia	-	Poco frecuente
	Trombocitopenia	Rara	-
	Leucopenia	Muy rara	-
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)	Muy rara	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia	Frecuente	-
	Empeoramiento del control de la glucosa en sangre (hiperglucemia o hipoglucemia) en pacientes con diabetes pre-existente	Frecuente	-
	Diabetes mellitus	Frecuente	-
	Hiperuricemia	-	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, estado de ánimo	Frecuente	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos adversos	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
	deprimido		
	Trastorno del sueño, pesadillas	Poco frecuente	-
	Confusión	Poco frecuente	-
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas	Muy frecuente	Frecuente
	Mareos	Muy frecuente	Frecuente
	Síncope	Poco frecuente	Poco frecuente
	Presíncope	Poco frecuente	-
	Parestesia	Poco frecuente	-
Trastornos oculares	Lagrimo disminuido	Frecuente	-
	Fenómenos luminosos (fosfenos)	-	Muy frecuente
	Alteración visual	Frecuente	Poco frecuente
	Irritación ocular	Frecuente	-
	Visión borrosa	-	Frecuente
	Diplopía	-	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	-	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca	Muy frecuente	-
	Bradicardia	Frecuente	Frecuente
	Edema pulmonar	Frecuente	-
	Edema (incluyendo edema periférico generalizado, edema dependiente y genital, edema en piernas, hipervolemia y sobrecarga de fluidos)	Frecuente	-
	Bloqueo AV	Poco frecuente	-
	Bloqueo A-V de 1 <sup>er</sup> grado (prolongación del intervalo PQ en el ECG)	-	Frecuente
	Bloqueo A-V de 2 <sup>o</sup> grado	-	Muy rara
	Bloqueo A-V de 3 <sup>er</sup> grado	-	Muy rara
	Extrasístoles ventriculares	-	Frecuente
	Fibrilación auricular	-	Frecuente
	Angina de pecho	Poco frecuente	-
	Palpitaciones	-	Poco frecuente
	Extrasístoles supraventriculares	-	Poco frecuente

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos adversos	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
	Síndrome del nodo sinusal enfermo	-	Muy rara
Trastornos vasculares	Hipotensión	Muy frecuente	Poco frecuente (posiblemente relacionado con bradicardia)
	Hipotensión postural	Frecuente	-
	Alteración de la circulación periférica (extremidades frías, vasculopatía periférica, exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o síndrome de Raynaud)	Frecuente	-
	Presión arterial no controlada	-	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente	Poco frecuente
	Asma en pacientes predispuestos	Frecuente	-
	Congestión nasal	Rara	-
	Sibilancias	Rara	-
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente	Poco frecuente
	Estreñimiento	Poco frecuente	Poco frecuente
	Diarrea	Frecuente	Poco frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente	Poco frecuente*
	Vómitos	Frecuente	-
	Sequedad de boca	Rara	-
	Dispepsia	Frecuente	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas (como exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito e incremento de la sudoración)	Poco frecuente	-
	Reacciones tipo liquen plano, psoriásicas o exantema psoriasiforme (ocurriendo varias semanas e incluso años después del inicio del tratamiento). Pueden empeorar las lesiones existentes.	Poco frecuente	-
	Alopecia	Poco frecuente	-
	Angioedema	-	Poco frecuente
	Urticaria	-	Poco frecuente
	Eritema	-	Rara
	Reacciones cutáneas graves (como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica)	Muy rara	-
	Prurito	-	Rara

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos adversos	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
	Urticaria	-	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades	Frecuente	-
	Gota	Frecuente	-
	Calambres musculares	-	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal y anomalías de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa y/o enfermedad renal subyacente	Frecuente	-
	Trastornos de la micción	Frecuente	-
	Incontinencia urinaria en mujeres	Muy rara	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga	Muy frecuente	Poco frecuente
	Dolor	Frecuente	-
	Malestar (posiblemente relacionado con la bradicardia)	-	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	Frecuente	-
	Creatinina elevada en sangre	-	Poco frecuente
	Intervalo QT prolongado en el ECG	-	Poco frecuente
	Aumento de las transaminasas ALT, AST y GGT	Muy rara	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia, disfunción eréctil	Poco frecuente	-

\* Frecuencia de los acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea calculada en base a los ensayos clínicos

#### Interacciones:

No se han observado interacciones entre carvedilol e ivabradina en un estudio de interacción realizado con voluntarios sanos. A continuación se proporciona la información sobre las interacciones con otros productos que son conocidos por los principios activos individuales.

Ivabradina se metaboliza únicamente por el CYP3A4 y es un inhibidor muy débil de este citocromo. Se ha demostrado que ivabradina no influye en el metabolismo ni en las concentraciones plasmáticas de otros sustratos del CYP3A4 (inhibidores leves, moderados y potentes). Los inhibidores e inductores del CYP3A4 pueden interactuar con ivabradina e influir en su metabolismo y farmacocinética en un grado clínicamente significativo. En los estudios de interacción con otros medicamentos se ha comprobado que los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de ivabradina, mientras que los inductores las disminuyen. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ivabradina pueden estar asociadas con el riesgo de bradicardia excesiva.

Carvedilol es a la vez un sustrato y un inhibidor de la glicoproteína-P. Por lo tanto, si se administra carvedilol concomitantemente es posible que aumente la biodisponibilidad de los medicamentos que son transportados por la glicoproteína-P. Además, la biodisponibilidad del carvedilol puede ser alterada por inductores o inhibidores de la glicoproteína-P.

Tanto los inhibidores como los inductores de las isoenzimas CYP2D6 y CYP2C9 pueden alterar el metabolismo sistémico y presistémico del carvedilol de manera estereoselectiva, lo que puede reducir o elevar la concentración plasmática de R- y S-carvedilol.

A continuación se enumeran algunos de los tipos de interacciones que se han observado en pacientes o sujetos sanos. Sin embargo, esta lista no es exhaustiva.

Uso concomitante contraindicado:

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
Inhibidores potentes del CYP3A4 (antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona)	Ivabradina <i>Uso concomitante contraindicado</i>	Interacción farmacocinética: El uso concomitante de ivabradina con inhibidores potentes del CYP3A4 está contraindicado. Los inhibidores potentes del CYP3A4 ketoconazol (200 mg una vez al día) y josamicina (1 g dos veces al día) aumentaron la exposición plasmática media de ivabradina de 7 a 8 veces. ( <i>ver sección 4.3</i> )
	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Durante el tratamiento concomitante con carvedilol, hay que vigilar con especial cuidado a aquellos pacientes que reciban inhibidores de las enzimas del citocromo P450 (ej. cimetidina, fluoxetina, verapamilo, ketoconazol, haloperidol, eritromicina).
Inhibidores moderados del CYP3A4 (diltiazem, verapamilo)	Ivabradina <i>Uso concomitante contraindicado</i>	Interacción farmacocinética y farmacodinámica: Estudios específicos de interacción en voluntarios sanos y pacientes han demostrado que la asociación de ivabradina con los fármacos reductores de la frecuencia cardíaca diltiazem o verapamilo produjo un aumento de la exposición a la ivabradina (incremento de la AUC de 2 a 3 veces) y un descenso adicional de la frecuencia cardíaca de 5 lpm ( <i>ver sección 4.3</i> ).
	Carvedilol <i>Uso</i>	Al administrar carvedilol con diltiazem, verapamilo, se han observado casos aislados

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
	<i>concomitante con precaución</i>	de alteraciones en la conducción (raramente con efecto hemodinámico). Por lo tanto, y tal y como ocurre con otros fármacos con actividad beta-bloqueante, se recomienda someter al paciente a una cuidadosa monitorización del electrocardiograma y de la presión arterial al administrarle conjuntamente antagonistas del calcio tipo verapamilo o diltiazem, debido al riesgo de alteración del bloqueo AV.

**Uso concomitante no recomendado:**

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
Medicamentos que prolongan el intervalo QT <u>Medicamentos cardiovasculares que prolongan el intervalo QT</u> (ej. quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona). <u>Medicamentos no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT</u> (ej. pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina intravenosa).	Ivabradina <i>Uso concomitante no recomendado</i>	Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina con medicamentos cardiovasculares y no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT, puesto que el alargamiento del intervalo QT podría exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardíaca. Si fuera necesaria la asociación, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca (ver sección 4.4).
	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución con amiodarona</i>	En pacientes con insuficiencia cardíaca, la amiodarona redujo el aclaramiento de S-carvedilol, muy probablemente por inhibición del CYP2C9. La concentración plasmática media de R-carvedilol permaneció sin cambios. Como resultado, existe el riesgo potencial de aumento del beta-bloqueo causado por un aumento en la concentración plasmática de S-carvedilol. Al administrar carvedilol con amioradona, se han observado casos aislados de alteraciones en la conducción (raramente con efecto hemodinámico).  Se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización en el caso de administración concomitante de carvedilol y amiodarona (vía oral), ya que se han descrito casos de bradicardia, paro cardíaco y fibrilación ventricular justo después del inicio del tratamiento con un beta-bloqueante (como el carvedilol) en pacientes que habían recibido amiodarona.
Agente antiarrítmico	Carvedilol	Existe riesgo de insuficiencia cardíaca en el

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
intravenoso (diferentes a verapamilo, diltiazem)	<i>Uso concomitante no recomendado</i>	caso de tratamiento intravenoso concomitante de carvedilol con antiarrítmicos de clase Ia o Ic. Debe realizarse una monitorización cuidadosa en el caso de un uso concomitante de betabloqueantes con este tipo de agentes.
Zumo de pomelo	Ivabradina <i>Uso concomitante no recomendado</i>	La exposición a la ivabradina se duplicó tras la administración junto con zumo de pomelo. Por tanto, se debe evitar la ingesta de zumo de pomelo.

#### Uso concomitante con precaución:

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
Inhibidores moderados del CYP3A4 (diferentes a diltiazem, verapamilo) ej. Fluconazol	Ivabradina <i>Uso concomitante con precaución</i>	El uso concomitante de ivabradina con otros inhibidores moderados del CYP3A4 (ej. fluconazol) puede plantearse a la dosis inicial de 2,5 mg, dos veces al día, siempre que la frecuencia cardíaca en reposo sea superior a 70 lpm y con monitorización de la frecuencia cardíaca.
Enzimas inductoras del Citocromo P450	Ivabradina <i>Uso concomitante con precaución</i>	Los inductores del CYP3A4 (ej. rifampicina, barbitúricos, fenitoína, <i>Hypericum perforatum</i> [hierba de San Juan]) pueden reducir la exposición y la actividad de la ivabradina. El uso concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4 puede requerir un ajuste de la dosis de ivabradina. Se observó que la asociación de ivabradina a la dosis de 10 mg, dos veces al día, con la hierba de San Juan reducía a la mitad el AUC de ivabradina. Deberá restringirse la ingesta de hierba de San Juan durante el tratamiento con ivabradina.
	Carvedilol <i>Uso concomitante con rifampicina con precaución</i>	En un estudio con 12 sujetos sanos, la administración de rifampicina con carvedilol redujo las concentraciones plasmáticas de carvedilol en un 70%, probablemente por inducción de la glicoproteína-P. Esto provocó una disminución en la absorción intestinal del carvedilol y un efecto antihipertensivo.
Cimetidina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Cimetidina aumentó el AUC en un 30% pero no causó cambios en la C <sub>máx</sub> . Se requiere precaución en aquellos pacientes que reciben inductores de oxidasas de función mixta como cimetidina, ya que los niveles séricos de carvedilol pueden verse incrementados. Sin embargo, basado en el efecto de la cimetidina relativamente pequeño sobre los niveles de carvedilol, la posibilidad de cualquier interacción clínicamente importante es mínima.

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
Fluoxetina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	En un estudio aleatorizado, cruzado, en 10 pacientes con insuficiencia cardíaca, la coadministración de carvedilol con fluoxetina, un fuerte inhibidor del CYP2D6, resultó en la inhibición estereoselectiva del metabolismo del carvedilol con un aumento del 77% en el AUC del enantiómero R (+). Sin embargo, no se observaron diferencias en los eventos adversos, la presión arterial o la frecuencia cardíaca entre los grupos de tratamiento.
Glucósidos cardíacos (digoxina, digitoxina)	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Las concentraciones de digoxina y digitoxina aumentan cuando se administra concomitantemente digoxina y carvedilol. Digoxina, digitoxina y carvedilol prolongan el tiempo de conducción AV y, por lo tanto, se recomienda monitorizar los niveles de digoxina al iniciar, ajustar o interrumpir el tratamiento con Carivalan.
Ciclosporina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	En dos estudios de trasplante de riñón y corazón, los pacientes que recibieron ciclosporina vía oral experimentaron un incremento de la concentración plasmática de ciclosporina tras la iniciación del tratamiento con carvedilol. Parece ser que el carvedilol incrementa la absorción de ciclosporina oral inhibiendo la actividad de la glicoproteína P intestinal. Para mantener los niveles terapéuticos, fue necesario reducir la dosis de ciclosporina en un 30% de los pacientes, mientras que otros pacientes no requirieron ajuste de dosis. De media, la dosis se redujo en estos pacientes un 20% aproximadamente. Debido a la amplia variabilidad interindividual en el ajuste de dosis, se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con Carivalan y ajustar la dosis de ciclosporina adecuadamente. No es esperable una interacción entre la administración de ciclosporina vía intravenosa y el tratamiento concomitante con carvedilol.
Insulina y antidiabéticos orales	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Los beta-bloqueantes pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes de la insulina y de los hipoglucemiantes orales. Los síntomas de una hipoglucemia pueden estar enmascarados o atenuados (especialmente la taquicardia). Por lo tanto, se recomienda un control regular de la glucemia en pacientes tratados con insulina o hipoglucemiantes orales.



Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
Delectores de Catecolaminas	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	En pacientes que toman concomitantemente fármacos con propiedades beta-bloqueantes (como carvedilol) y fármacos que pueden producir una depleción de catecolaminas (p.ej. reserpina, guanitidina, metildopa, guanfacina y los inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto para inhibidores MAO-B)) se deben controlar cuidadosamente los signos de hipotensión y/o bradicardia severa.
Clonidina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	La administración concomitante de clonidina con medicamentos beta-bloqueantes (como carvedilol), puede aumentar la presión sanguínea y disminuir el ritmo cardíaco. Cuando se va a suspender un tratamiento combinado con beta-bloqueantes y clonidina, se debe retirar primero el beta-bloqueante. El tratamiento con clonidina debe ser retirado varios días después disminuyendo paulatinamente la dosis.
Dihidropiridina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	La administración de dihidropiridinas y carvedilol se debe realizar bajo estrecha supervisión médica puesto que se han descrito casos de insuficiencia cardíaca e hipotensión grave.
Anestésicos	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Debido a la sinergia de efectos inotrópicos negativos y efectos hipotensores entre carvedilol y anestésicos, es necesaria la monitorización de los signos vitales durante la anestesia.
Broncodilatadores beta-agonistas	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Los betabloqueantes no cardioselectivos pueden impedir el efecto broncodilatador de los broncodilatadores β-agonistas. Se recomienda una minuciosa monitorización en estos pacientes.
Diuréticos no ahorradores de potasio (diuréticos tiazídicos y diuréticos del asa)	Ivabradina <i>Uso concomitante con precaución</i>	La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmia. Como ivabradina puede producir bradicardia, la combinación resultante de la hipopotasemia y la bradicardia es un factor que predispone a la aparición de arritmias graves, especialmente en pacientes con síndrome del QT prolongado, ya sea congénito o inducido por alguna sustancia.

Uso concomitante a tener en cuenta (debido al carvedilol):

Interacción conocida con los siguientes productos	Interacción con otros medicamentos
Antihipertensivos	Al igual que con otros agentes con actividad beta-bloqueante, el carvedilol puede potenciar el efecto de otros fármacos administrados

Interacción conocida con los siguientes productos	Interacción con otros medicamentos
	concomitantemente que tengan una acción antihipertensiva (ej. Antagonistas de los receptores $\alpha$ -1) u ocasionen hipotensión como parte de su perfil de efectos adversos.
Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	La administración concomitante de AINEs y betabloqueantes puede aumentar la presión arterial y disminuir la capacidad de controlar la presión arterial. El efecto antihipertensivo del carvedilol disminuye debido a la retención de agua y sodio.
Estrógenos y corticosteroides	La actividad antihipertensiva del Carvedilol puede reducirse debido a la retención de agua y sodio en pacientes con una presión arterial estabilizada que reciben tratamiento adicional, como estrógenos o corticosteroides.
Nitratos	Los nitratos aumentan el efecto hipotensor.
Simpaticomiméticos con efectos alfa-miméticos y beta-miméticos	Los simpaticomiméticos con efectos alfa-miméticos y beta-miméticos aumentan el riesgo de hipotensión y bradicardia excesiva.
Ergotamina	Aumento de la vasoconstricción.
Agentes bloqueantes neuromusculares	Aumento del bloqueo neuromuscular.
Beta-bloqueantes en forma de gotas para los ojos	El uso concomitante de carvedilol con otros beta-bloqueantes en forma de gotas para los ojos puede aumentar los efectos adversos, con los betabloqueantes que presentan un riesgo particular de bradicardia excesiva.
Barbitúricos	La administración concomitante de carvedilol con barbitúricos puede reducir la eficacia del carvedilol debido a la inducción enzimática.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de Carivalan es un comprimido dos veces al día, uno por la mañana y otro por la noche.

Carivalan sólo debe utilizarse en pacientes controlados con dosis estables de los componentes individuales dados simultáneamente cuando el carvedilol y la ivabradina están en la dosis óptima.

No se recomienda la combinación de una dosis fija para el inicio del tratamiento.

Si se requiere un cambio de posología, se debe realizar un reajuste de los componentes individuales, asegurando que el paciente mantenga una dosis óptima de carvedilol e ivabradina. Se recomienda que la decisión de reajustar el

tratamiento se tome disponiendo de mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas.

Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) en reposo o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, la dosis de los componentes individuales carvedilol e ivabradina se reducirá, asegurando que el paciente se mantiene con una dosis óptima de carvedilol e ivabradina. Tras la reducción de la dosis, la frecuencia cardíaca debe ser monitorizada.

El tratamiento se suspenderá si la frecuencia cardíaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia a pesar de la reducción de la dosis.

#### Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina mayor de 15 ml/min y PAS >100 mmHg no precisan ningún ajuste posológico.

No existen datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min. Carivalan debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min.

Se recomienda una monitorización de la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y PAS <100 mmHg.

#### Insuficiencia hepática

Puede ser necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada

Carivalan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave

#### Pacientes de edad avanzada

Carivalan puede ser administrado con precaución en pacientes de edad avanzada.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Carivalan en niños y adolescentes. No existen datos disponibles con Carivalan. Los datos actualmente disponibles con ivabradina están descritos en la sección de propiedades farmacodinámicas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Ver Anexo folio.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018002985 emitido con base en el concepto del Acta No. 07 de 2017 Numeral 3.1.4.4., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto versión 11/2016
- Información para prescribir versión 11/2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 07 de 2017 SEM, numeral 3.1.4.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia. La Sala, no tiene dudas sobre los beneficios que algunos pacientes podrían obtener con los dos principios activos simultáneamente, sin embargo, la asociación a dosis fija dificulta la individualización de la dosis de cada principio activo, la hace más compleja, lo cual tiene relevancia clínica en pacientes que requieren tratamiento crónico con condiciones fluctuantes de salud, por lo que se insiste en una administración individualizada.

### 3.1.4.4. DUTICO ®

Expediente : 20133948  
Radicado : 2017136258/20181087934  
Fecha : 04/05/2018  
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.  
Fabricante : Monte Verde S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 75mg de Pregabalina + 37.5mg de Tramadol clorhidrato

Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones: La combinación de Pregabalina + Tramadol está indicada en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos

### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Situaciones de intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótropos.
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días.
- Pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento

### Precauciones y advertencias:

Tramadol puede administrarse, únicamente con especial precaución en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de conciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

### Depresión respiratoria:

Debe administrarse con especial precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran concomitantemente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), o si la dosis administrada es marcadamente superior a la recomendada, ya que no puede excluirse que se produzca depresión respiratoria.

### Reacciones de hipersensibilidad:

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vías respiratorias superiores, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Pregabalina.

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

### Mareos, somnolencia, pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental:

El tratamiento con Pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. Asimismo se han notificado, durante el periodo post-comercialización, casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

#### Efectos relacionados con la visión:

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con Pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al discontinuar con el tratamiento. En los ensayos clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con Pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo.

Durante el periodo post-comercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo: pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con Pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

#### Insuficiencia renal:

Se han notificado casos de insuficiencia renal, de los cuales algunos revirtieron con la interrupción del tratamiento con Pregabalina.

#### Síntomas de retirada:

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con Pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes acontecimientos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos. Se debe informar al paciente sobre estos síntomas al inicio del tratamiento.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de Pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

#### Riesgo de convulsiones:

Durante el tratamiento con Pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con Pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con Tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente,

Tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo.

Por este motivo, Pregabalina + Tramadol sólo debe ser usado en pacientes epilépticos o susceptibles a sufrir crisis epilépticas, si los beneficios superan los riesgos.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva:

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con Pregabalina. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

#### Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal:

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a los medicamentos concomitantes (ej. agentes antiespasmódicos) necesarios para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba Pregabalina en estos casos.

#### Pensamientos y comportamientos suicidas:

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo con Pregabalina.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen pensamientos y comportamientos suicidas.

#### Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior:

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción

intestinal, íleo paralítico, constipación) al administrarse Pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como el Tramadol. Por este motivo, debe considerarse la utilización de medidas para evitar la constipación (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

#### Dependencia y tolerancia:

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física.

#### Potencial de abuso:

Se han notificado casos de abuso con Pregabalina y con Tramadol. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, Pregabalina + Tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico. Además, los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de abuso.

#### Encefalopatía:

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

#### Precauciones:

##### Pacientes diabéticos:

De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con Pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.

##### Pacientes con porfiria:

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

#### Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas serán descritas para cada droga por separado.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: Muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; Frecuentes:  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ; Poco frecuentes:  $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ; Raras:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ; Muy raras:  $<1/10\ 000$ ; Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.



Las reacciones adversas asociadas al uso de Pregabalina comunicadas con más frecuencia fueron mareos y somnolencia.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas con Tramadol son náuseas y mareos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Pregabalina	Tramadol
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes: Nasofaringitis.	---
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes: Neutropenia.	---
Trastornos del sistema inmune	
Poco frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Angioedema, reacción alérgica.	Raras: Reacciones alérgicas (disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes: Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, insuficiencia cardiaca congestiva. Raras: Prolongación del intervalo QT, taquicardia sinusal, arritmia sinusal.	Poco frecuentes: Palpitaciones, taquicardia. Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico. Raras: Bradicardia.
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes: Hipotensión, hipertensión, sofocos, rubefacción, frialdad periférica.	Poco frecuentes: Hipotensión postural o colapso cardiovascular. Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes: Mareos, somnolencia, cefalea. Frecuentes: Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo. Poco frecuentes: Síncope, estupor, mioclono, pérdida de conciencia, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, deterioro mental, trastorno del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor, ageusia, malestar general. Raras: Convulsiones, parosmia, hipocinesia, disgrafía.	Muy frecuentes: Mareos. Frecuentes: Cefaleas y somnolencia. Raras: Parestesia, temblor, convulsiones, contracciones involuntarias de los músculos, coordinación anormal, síncope y trastornos del habla. Se han comunicado convulsiones tras la administración de dosis altas de Tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo.

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes: Aumento del apetito. Poco frecuentes: Anorexia, hipoglucemia.	Raras: Alteraciones del apetito. No conocida: Hipoglucemia.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes: Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, líbido disminuida. Poco frecuentes: Alucinaciones, crisis de angustia, inquietud, agitación, depresión, estado de ánimo depresivo, estado de ánimo elevado, agresión, cambios del estado de ánimo, despersonalización, dificultad de expresión, sueños anormales, líbido aumentada, anorgasmia, apatía. Raras: Desinhibición.	Raras: Alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Pueden darse reacciones adversas psíquicas tras la administración de Tramadol variando de forma individual en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen alteraciones del estado de ánimo (en general provoca estado de ánimo eufórico, a veces disforia), de la actividad (en general disminuida, a veces aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (toma de decisiones, alteraciones de la percepción).
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes: Visión borrosa, diplopía. Poco frecuentes: Pérdida de la visión periférica, alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopía, fotopsia, ojo seco, aumento del lagrimeo, irritación ocular. Raras: Pérdida de la visión, queratitis, oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, midriasis, estrabismo, brillo visual.	Raras: Miosis, visión borrosa, midriasis.
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Frecuentes: Vértigo. Poco frecuentes: Hiperacusia.	---
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes: Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos, sequedad nasal. Raras: Edema pulmonar, sensación de opresión en la garganta.	Raras: Depresión respiratoria, disnea. Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central, puede presentarse una depresión respiratoria. Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes: Vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, flatulencia, distensión abdominal, boca seca. Poco frecuentes: Enfermedad por reflujo	Muy frecuentes: Náuseas. Frecuentes: Estreñimiento, sequedad de boca y vómitos. Poco frecuentes: Arcadas, molestias

gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral. Raras: Ascitis, pancreatitis, lengua hinchada, disfagia.	gastrointestinales (sensación de opresión en el estómago, hinchazón), diarrea.
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes: Erupción papular, urticaria, hiperhidrosis, prurito. Raras: Síndrome de Stevens Johnson, sudor frío.	Frecuentes: Hiperhidrosis. Poco frecuentes: Reacciones cutáneas (prurito, erupción cutánea, urticaria).
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	
Frecuentes: Calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical. Poco frecuentes: Hinchazón articular, mialgia, sacudidas musculares, dolor de cuello, rigidez muscular. Raras: Rabdomiolisis.	Raras: Debilidad motora.
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
	En algunos casos aislados, se ha observado un incremento en las enzimas hepáticas coincidiendo con el uso terapéutico de Tramadol.
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes: Incontinencia urinaria, disuria. Raras: Insuficiencia renal, oliguria, retención urinaria.	Raras: Trastorno de la micción (disuria y retención urinaria).
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Frecuentes: Disfunción eréctil. Poco frecuentes: Disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea, dolor de mama. Raras: Amenorrea, secreción mamaria, aumento de tamaño de la mama, ginecomastia.	---
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes: Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga Poco frecuentes: Edema generalizado, edema facial, opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia.	Frecuentes: fatiga.
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes: Aumento de peso. Poco frecuentes: CPK elevada en sangre, ALT elevada, glucosa elevada en sangre, recuento disminuido de plaquetas, creatinina	Raras: Presión arterial aumentada.

elevada en sangre, potasio disminuido en sangre, peso disminuido. Raras: Recuento disminuido de leucocitos.	
--	--

Interacciones: Dado que la Pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (<2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas.

Tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son esperables interacciones clínicamente relevantes con Tramadol (según los resultados de los estudios farmacocinéticos). La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción del Tramadol.

Medicamentos que influyen en el SNC:

La Pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y del lorazepam. En ensayos clínicos controlados, dosis múltiples orales de Pregabalina administrada junto con oxicodona, lorazepam o etanol no produjeron efectos clínicamente relevantes sobre la respiración. Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes en tratamiento con Pregabalina y otros medicamentos depresores del SNC. Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona. Además, la administración concomitante de Tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO. Se han observado interacciones con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los últimos 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramadol.

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

El uso concomitante de Tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- Clonus espontáneo.
- Clonus ocular inducible con agitación y diaforesis.
- Temblor e hiperreflexia.
- Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38° C y clonus ocular inducible.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante con Tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del RIN (Razón Internacional Normalizada) con hemorragias mayores y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP34A, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniacida podrían inhibir el metabolismo de Tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción.

En un número limitado de estudios, la administración pre o posoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT3) aumentó el requerimiento de Tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La posología y duración del tratamiento dependerán del criterio médico y los objetivos del tratamiento en el manejo del dolor.

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

El tratamiento con Pregabalina + Tramadol se puede comenzar con 150 mg de Pregabalina y 75 mg de Tramadol (2 comprimidos) por día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar en intervalos de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día de Pregabalina y 300 mg Tramadol (8 comprimidos). Las dosis pueden dividirse en 2 o 3 tomas al día.

Los comprimidos se deben tomar con suficiente líquido y con o sin comidas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: N/A

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018003041 emitido con base en el concepto del Acta No. 07 de 2017 Numeral 3.1.4.3., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Plan de Gestión de Riesgos Versión 1.0 del 10/03/2017 allegado bajo radicado 2017136258 (Folio 939 - 1048)
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017136258 allegado bajo radicado 2017136258 (Folio 1049 - 1064)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento del Acta No. 07 de 2017 SEM, numeral 3.1.4.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora y no presenta información que demuestre beneficio clínico relevante con la asociación respecto de los principios activos por separado por lo tanto la sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

Adicionalmente la recomendación de titulación de la dosis propuesta por el interesado se aleja de las recomendaciones en las guías de manejo del dolor de iniciar con el medicamento más eficaz a dosis bajas e ir incrementando según las necesidades hasta dosis máximas recomendadas, e ir agregando otros medicamentos según la respuesta clínica del paciente. Algunas guías de tratamiento recomiendan utilizar el tramadol como terapia de rescate a corto plazo y no como terapia de base. Así mismo, en diferentes estudios

**incluyendo alguno de los presentados se cuestiona la respuesta del tramadol en el manejo del dolor neuropático.**

### 3.1.4.5. POLICARD

Expediente : 20136252  
Radicado : 2017161377/20181093136  
Fecha : 11/05/2018  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S  
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada Tableta recubierta contiene: Besilato de Amlodipino más Atorvastatina Cálctica:

Cada Tableta contiene:

- Amlodipino 2.5 mg más Atorvastatina 10 mg
- Amlodipino 2.5 mg más Atorvastatina 20 mg
- Amlodipino 2.5 mg más Atorvastatina 40 mg
- Amlodipino 2.5 mg más Atorvastatina 80 mg

Cada Tableta contiene:

- Amlodipino 5 mg más Atorvastatina 10 mg
- Amlodipino 5 mg más Atorvastatina 20 mg
- Amlodipino 5 mg más Atorvastatina 40 mg
- Amlodipino 5 mg más Atorvastatina 80 mg

Cada Tableta contiene:

- Amlodipino 10 mg más Atorvastatina 10 mg
- Amlodipino 10 mg más Atorvastatina 20 mg
- Amlodipino 10 mg más Atorvastatina 40 mg
- Amlodipino 10 mg más Atorvastatina 80 mg

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Policard es una combinación de besilato de amlodipino, un bloqueador de los canales de calcio, y atorvastatina cálcica, un inhibidor de la HMG CoA reductasa.

Está indicado fundamentalmente en pacientes nuevos y/o que ya estén en tratamiento con la asociación de amlodipino y atorvastatina, para mejorar la adherencia al adicionar una combinación en dosis fijas.

Recordar que las indicaciones de cada principio activo son:

**Amlodipino:**

Tratamiento de la hipertensión arterial. Reducir la presión arterial reduce el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, principalmente accidente cerebrovascular e infarto de miocardio.

El Amlodipino está indicado igualmente para el Tratamiento de la Enfermedad Arterial Coronaria: Angina crónica estable: El amlodipino está indicada para el tratamiento sintomático de la angina estable crónica. Amlodipino se puede usar solo o en combinación con otros agentes antianginosos. Angina Vasoespástica, o de Prinzmetal: Amlodipino está indicado para el tratamiento de la angina vasoespástica confirmada o sospechada. Amlodipino se puede usar como monoterapia o en combinación con otros agentes antianginosos. Enfermedad Arterial Coronaria angiográficamente documentada: En pacientes con EAC recientemente documentada por angiografía, y sin insuficiencia cardíaca o una fracción de eyección <40%, el amlodipino está indicado para reducir el riesgo de hospitalización por angina y para reducir el riesgo de un procedimiento de revascularización coronaria.

**Atorvastatina:**

Está indicada, como una terapia adyuvante a la dieta, para la prevención y tratamiento de la Enfermedad Arterial Coronaria y la dislipidemia.

**Enfermedad Arterial Coronaria:**

**Prevención de la enfermedad cardiovascular (CVD)**

En pacientes adultos sin cardiopatía coronaria clínicamente evidente, pero con múltiples factores de riesgo de enfermedad coronaria, como la edad, el tabaquismo, hipertensión, colesterol HDL bajo (cHDL), o antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana, se indica la atorvastatina para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio (IM).
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular.
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina.



En pacientes con diabetes tipo 2 y sin cardiopatía coronaria clínicamente evidente, pero con múltiples factores de riesgo de enfermedad coronaria como la retinopatía, albuminuria, tabaquismo o hipertensión, la atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular

En pacientes con enfermedad coronaria clínicamente evidente, la atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular fatal y no fatal.
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización
- Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)
- Reducir el riesgo de angina.

Dislipidemia:

La Atorvastatina está indicada:

- Como complemento de la dieta para reducir los niveles elevados de colesterol total (C total), LDL-colesterol (LDL-C), apolipoproteína B (apo B) y triglicéridos (TG) y para aumentar la HDL-Col en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (Tipos Fredrickson IIa y IIb)
- Para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Fredrickson Tipo III) que no responden adecuadamente a la dieta.
- Para reducir el Col total y el LDL-Col en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica como un complemento a otros tratamientos hipolipemiantes.
- Como complemento de la dieta para reducir los niveles de Col, LDL-Col y apo B totales en niños y niñas postmenárgicas, de 10 a 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, si después de un tratamiento con una dieta adecuada los siguientes hallazgos están presentes:
  - LDL-C permanece  $\geq 190$  mg/dL o
  - LDL-C permanece  $\geq 160$  mg/dL y:
  - hay antecedentes familiares positivos de ECVD prematura o

- Si dos o más factores de riesgo de ECV están presentes en el paciente pediátrico

#### Contraindicaciones:

- Antecedentes de hipersensibilidad al amlodipino o a la atorvastatina y/o a algunos de los excipientes de la formulación.
- Enfermedad hepática activa.
- Mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas. La atorvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La demanda del colesterol sérico y los triglicéridos aumentan normalmente durante el embarazo, y los derivados del colesterol o el colesterol son esenciales para el desarrollo fetal. La aterosclerosis es un proceso crónico y la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debería tener un impacto mínimo en el resultado del tratamiento a largo plazo en caso de hipercolesterolemia primaria.
- Madres lactantes

#### Precauciones y Advertencias:

- Miopatía y rabdomiólisis: Recomendar a los pacientes que informen rápidamente a su médico sobre la aparición de dolor muscular inexplicable y/o persistente, sensibilidad o debilidad muscular. La terapia debe suspenderse si se diagnostica o sospecha una miopatía.
- Transaminasas hepáticas: Controlar enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento.
- Empeoramiento de la angina de pecho y/o infarto agudo de miocardio, pueden desarrollarse después de comenzar o aumentar la dosis de amlodipino, particularmente en pacientes con enfermedad coronaria obstructiva severa.
- Es posible que se presente hipotensión sintomática, particularmente en pacientes con estenosis aórtica severa. Sin embargo, la hipotensión aguda es poco probable.

Se han informado aumentos en la HbA1c y los niveles séricos de glucosa en ayunas con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la atorvastatina, componente del Policard

#### Reacciones Adversas:

- La reacción adversa más común con el amlodipino es el edema pedio (incluyen edema de las piernas o los tobillos), que se presenta en promedio en un 3% de los pacientes.

- Hipotensión y/o mareos, náuseas, sofocos (sensación de calor en la cara), arritmia, palpitaciones, diarrea, malestar estomacal.
- La reacción adversa más común con atorvastatina que obliga a la suspensión es la mialgia. La atorvastatina, como otras estatinas, puede causar miopatía, definida como dolores musculares o debilidad muscular junto con aumentos en los valores de la creatina fosfoquinasa (CPK) > 10 veces el límite superior de normalidad.

Se han notificado casos raros de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria con atorvastatina y otras moléculas de esta clase. Un historial de insuficiencia renal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Tales pacientes merecen un seguimiento más estrecho de los efectos sobre músculo esquelético.

El uso de dosis altas de atorvastatina con ciertos fármacos como la ciclosporina y los inhibidores potentes del CYP3A4, por ejemplo, la claritromicina, el itraconazol y los inhibidores de la proteasa del VIH, aumentan el riesgo de miopatía/rabdomiólisis.

Se han tenido reportes de hiperglicemia con estatinas, incluida la atorvastatina, componente del Policard.

#### Interacciones:

Los estudios cinéticos de interacción en sujetos sanos indican que la farmacocinética del amlodipino con atorvastatina no se ve alterada cuando los medicamentos se administran conjuntamente, y no es clínicamente significativa.

#### Amlodipino:

**Inhibidores del citocromo CYP3A:** La administración concomitante con inhibidores de la CYP3A produce una mayor exposición sistémica al amlodipino y puede requerir reducir la concentración por dosis. Controlar síntomas de hipotensión y edema cuando se administra conjuntamente amlodipino con inhibidores de la CYP3A para determinar si se requiere ajustar la dosis.

**Sildenafil:** Controlar la hipotensión cuando se coadministra con amlodipino.

**Inmunosupresores:** El Amlodipino puede aumentar la exposición sistémica a ciclosporina o tacrolimus cuando se administra conjuntamente. Se recomienda una monitorización frecuente de los niveles plasmáticos de ciclosporina y tacrolimus para ajustar la dosis cuando corresponda.

#### Atorvastatina:

El riesgo de miopatía reportado con estatinas aumenta con la administración concomitante de derivados del ácido fíbrico, niacina, ciclosporina o inhibidores potentes de la CYP3A4 como la claritromicina, los inhibidores de la proteasa del VIH y el itraconazol.

La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede conducir a aumentos en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El grado de interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre CYP3A4.

Vía de Administración: Oral

**Dosificación y Grupo Etario:** Las dosis de amlodipino y atorvastatina deben individualizarse sobre la base de la efectividad y la tolerancia para cada componente en el tratamiento de la hipertensión y/o angina e hiperlipidemia. Seleccionar las dosis de amlodipino y atorvastatina de forma independiente de acuerdo a las diferentes concentraciones por dosis de las presentaciones comerciales.

#### Amlodipino:

##### Dosis antihipertensiva:

Dosis inicial habitual del amlodipino es de 5 mg una vez al día, y la dosis máxima es de 10 mg una vez al día.

Ajustar la dosis de acuerdo con los objetivos de presión arterial. En general, se recomienda esperar de 7 a 14 días para el ajuste de dosis, sin embargo, puede realizarse más rápidamente si está clínicamente justificado, siempre que el paciente sea evaluado con frecuencia.

##### Angina:

La dosis recomendada de amlodipino para angina estable o vasoespástica crónica es de 5-10 mg, con dosis más bajas sugeridas en los pacientes adultos mayores y con insuficiencia hepática. La mayoría de los pacientes requerirá 10 mg para un efecto adecuado.

## Atorvastatina:

Hipercolesterolemia familiar y no familiar y dislipidemia mixta: la dosis inicial recomendada de atorvastatina es de 10 o 20 mg una vez al día. Los pacientes que requieren una gran reducción de LDL-Col (más del 50%) pueden comenzar con dosis de alta intensidad, entre 40 y 80 mg una vez al día; cuando se requieren reducciones de un 30 y 50%, dosis de moderada intensidad, entre 10 y 20 mg. El rango de dosificación de atorvastatina es de 10 a 80 mg una vez al día. La atorvastatina se puede administrar como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. Las dosis de inicio y mantenimiento de atorvastatina deben individualizarse de acuerdo con las características del paciente, el objetivo terapéutico y la respuesta clínica. Después de la iniciación, y/o después del ajuste de dosis de atorvastatina, los niveles de lípidos deben analizarse a las 2 o 4 semanas y proceder a ajustar en consecuencia

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Historial Comercial: La combinación en dosis fijas de amlodipino y atorvastatina fue la primera combinación aprobada por la FDA (30 de Enero del 2004) y está actualmente aprobada por la EMA, comercializándose en la mayoría de los países Europeos.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018004711 emitido con base en el concepto del Acta No. 04 de 2018 Numeral 3.1.4.4., de la SEM con el fin de continuar con la aprobación de la Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presento respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 04 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.4., la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica, puesto que lo anexado ( Estudio AVALON) por el interesado no desvirtúa el concepto de la Sala, sino que por el contrario afirma la necesidad de un manejo individualizado según la respuesta de cada paciente, adicionalmente según la norma farmacológica 8.2.4.0.N40 no se aceptan asociaciones de hipolipemiantes con otros fármacos por no existir justificación terapéutica. La Sala no tiene dudas que algunos pacientes se benefician de recibir los dos principios activos simultáneamente, sin embargo, la asociación a dosis fija dificulta la individualización de la dosis de cada principio activo, la hace

más compleja, lo cual tiene relevancia clínica en pacientes que requieren tratamiento crónico y cursan con fluctuaciones de la severidad de su condición de salud, por lo que se insiste que en la administración individualizada facilita el manejo terapéutico, máxime cuando se trata de dos condiciones de salud que se presentan de manera concomitante.

### 3.1.5. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

#### 3.1.5.1. IBUPROFENO 600 mg, TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20109151  
Radicado : 2016060965/20181098143/2018109846/20181101044  
Fecha : 18/05/2018  
Interesado : Pfizer S.A.S  
Fabricante : Wyeth Pharmaceuticals Company

Composición: Cada comprimido oblongo bicapa contiene ibuprofeno 600 mg (200 mg de liberación inmediata / 400 mg de liberación prolongada).

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico y antipirético

Contraindicaciones: No ingerir este producto si usted presenta: úlcera péptica recurrente o activa; sangrado gastrointestinal (GI), enfermedad intestinal inflamatoria activa (como enfermedad de Crohn o colitis), pólipos nasales (inflamación interna de la nariz) o manifestaciones alérgicas tales como asma, anafilaxia (reacción alérgica severa y repentina, potencialmente mortal), urticaria, rinitis (congestión nasal o goteo nasal posiblemente debido a alergias), erupción cutánea u otros síntomas alérgicos, deshidratación (pérdida importante de fluidos) debida a vómitos, diarrea o escasa ingesta de líquidos, diagnóstico de hipertensión arterial severa o padecimiento de arteriopatía coronaria severa; hepatopatía o nefropatía severa; lupus eritematoso sistémico o si está embarazada o lactando; si está consumiendo ácido acetilsalicílico (ASA) o cualquier otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), lo que incluye cualquier otro producto con ibuprofeno; si presenta o ha presentado

alergia/hipersensibilidad a ASA, ibuprofeno, otros salicilatos, u otros medicamentos AINE o cualquiera de sus ingredientes

#### Precauciones y Advertencias:

- Antes de ingerir este producto consulte a su médico si padece lo siguiente: úlcera péptica actual o previa, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía o enfermedad tiroidea, asma, nefropatía o hepatopatía, glaucoma, trastorno de coagulación sanguínea (como la hemofilia), cualquier otra enfermedad seria, o si está recibiendo atención médica por cualquier afección seria, está embarazada o lactando, o está tomando cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos de venta libre.
- Administrar con cuidado en adultos mayores. El uso continuo y a largo plazo puede aumentar el riesgo de sufrir infarto de miocardio o evento cerebro vascular. Los efectos secundarios pueden minimizarse administrando la dosis mínima durante el menor período de tiempo.
- Consulte a su médico si la fiebre persiste por más de 3 días o el dolor persiste por más de 5 días.
- Manténgase fuera del alcance de los niños. Este empaque contiene suficiente medicamento como para causarle daño a un niño. En caso de sobredosis, contacte a su médico o al Centro de Control Toxicológico inmediatamente, incluso si no presenta síntomas.

Reacciones Adversas: Dolor abdominal, acidez gástrica, náuseas o vómitos, meteorismo, diarrea o estreñimiento, tinnitus o zumbido en los oídos, nerviosismo, insomnio, mareos o cualquier cambio en la visión, picazón, retención de líquidos, disnea, sibilancia, cualquier problema respiratorio u opresión en el pecho, urticaria, inflamación o picazón, erupciones cutáneas, enrojecimiento de la piel, ampollas, vómito con sangre, heces negras o con sangre, ictericia (ojos o piel de color amarillento a causa de problemas hepáticos).

Interacciones: No ingerir este producto si está tomando:

- Dosis baja diaria de ASA (81 mg-325 mg) sin consultar a un médico. El ibuprofeno puede interferir con los beneficios preventivos del ASA.
- ASA u otro medicamento antiinflamatorio.

Consulte a su médico si está tomando otro medicamento (ya sea recetado o no) como cualquiera de los siguientes (NO es una lista completa): Acetaminofén, anticoagulantes (diluyentes sanguíneos), digoxina, insulina y antidiabéticos orales, diuréticos, metotrexato, litio, medicamentos unidos proteínas que incluyen

probenecid, tiroxina, antibióticos (como ciclosporina), fenitoína, corticosteroides o benzodiazepinas, otros medicamentos AINE o medicamentos para la hipertensión arterial.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos  $\geq 18$  años: Tomar 1 tableta cada 12 horas según necesidad. No ingerir más de 2 tabletas en 24 horas, a menos que el médico lo indique. No usar el medicamento durante más de 3 días para fiebre o más de 5 días para aliviar dolor. No consumir más de la dosis indicada ni más de 1 tableta a la vez.

No triturar, masticar ni disolver la tableta.

NO debe suministrarse a pacientes menores de 18 años de edad ya que NO se ha determinado su efectividad y seguridad.

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018004390 emitido con base en el concepto del Acta No. 03 segunda parte de 2018 Numeral 3.1.5.2., en donde el interesado allega más información, con el fin de que se modifiquen los ítems de condición de venta e indicaciones aprobadas, dado que no encuentran claridad en lo conceptualizado en el acta de la referencia por ende se allega justificación médica correspondiente para su evaluación, todo lo anterior con el objetivo de que se apruebe la condición de venta libre y la indicación analgésico y antipirético y finalmente se apruebe el Documento Local de Producto Resumen de las Características del Producto (SPC), Ibuprofeno 600 mg Tabletetas de Liberación Prolongada, Marzo 01 de 2016.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 03 Segunda Parte SEM de 2018, numeral 3.1.5.2., puesto que la dosis analgésica y antipirética para condición de venta sin fórmula médica incluye hasta 400 mg, por lo tanto el medicamento de la referencia debe mantener la condición de venta con fórmula facultativa



### 3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

#### 3.1.11.1. ANEMIDOX® SUSPENSIÓN

Expediente : 19941982  
Radicado : 20181077449  
Fecha : 20/04/2018  
Interesado : Merck S.A

Composición: Cada 100 mL contiene Hierro bisglicina quelato 3,0 g, equivalente a 600 mg de Hierro elemental

Forma farmacéutica: Suspensión Oral

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro y ácido fólico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al hierro y/o ácido fólico. Obstrucción intestinal, hemocromatosis, hemosiderosis, transfusiones sanguíneas repetidas, administración parenteral de hierro. Úlcera gástrica o duodenal y anastomosis gastrointestinal. Anemia perniciosa

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del cambio en la condición de venta.

Como se tiene en el Registro Sanitario: “Venta con Fórmula Facultativa”

Como se solicita: “Venta Libre”.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia no puede ser con condición de venta libre, por cuanto las patologías que requieren manejo con este medicamento deben tener diagnóstico, dosificación y seguimiento médico. Adicionalmente, el hierro produce alteraciones gastrointestinales frecuentes y su administración inadecuada está asociada con riesgo de toxicidad. Por lo tanto, el medicamento de la referencia debe mantener la condición de venta con formula facultativa

### 3.1.11.2 REFLUYET

Expediente : 19939607  
Radicado : 20181085554  
Fecha : 02/05/2018  
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula de gelatina dura contiene 15 mg de lansoprazol  
lansoprazol microgranulos (85mg/g) (equivalente a 15,0 mg lansoprazol)

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina dura

Indicaciones: Medicamento alternativo en el manejo de úlcera péptica, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison. Puede ser usado en niños desde 1 año de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia, menores de un (1) año, úlcera gástrica de origen neoplásico sin diagnóstico

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del cambio en la condición de venta.

Como se tiene en el Registro Sanitario: "Venta con Fórmula Facultativa"

Como se solicita: "Venta Libre"

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar el cambio de condición de venta, teniendo en cuenta lo establecido en la Resolución 886 de 2004, que dentro de las condiciones del uso incluye que en el caso de la población pediátrica los medicamentos deben tener preparaciones diferentes para esta población.

### 3.3. CONSULTAS

#### 3.3.1. MICROESFERA DE VIDRIO DE ITRIO-90

Radicado : 20181111672

Fecha : 06/06/2018

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora clasificar el producto de la referencia.

Lo anterior teniendo en cuenta que el director técnico de dispositivos médicos y otras tecnologías del INVIMA certifico el 12 de febrero mediante documento 2018001912 que el producto de la referencia no es considerado como dispositivo médico y como tal se recomienda que sea analizado por la Sala Especializada de Medicamentos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dadas las características, indicaciones y acción farmacológica del producto de la referencia debe ser clasificado como un medicamento.

### 3.4. ACLARACIONES

#### 3.4.1. GLUCOSAMINA 1500mg / CONDROITINA 1200mg

Expediente : 19930724/19972490

Radicado : 2017068315/2017074677

El Grupo de Registro Sanitario de la DMPB solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la inclusión en Norma Farmacológica para los productos en las formas farmacéuticas de POLVO y GRANULADO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL con composición: cada sobre contiene Sulfato D-Glucosamina Cloruro Sódico equivalente a 1500mg de Glucosamina Sulfato con Condroitina Sulfato Sódica equivalente a 1200mg de Condroitina Sulfato ya que en el Acta No. 27 de 2016 No. 3.1.6.6. No se encuentra incluida.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que los productos en las formas farmacéuticas de polvo y granulado para reconstituir a suspensión oral con composición: cada sobre

contiene Sulfato D-Glucosamina Cloruro Sódico equivalente a 1500mg de Glucosamina Sulfato con Condroitina Sulfato Sódica equivalente a 1200mg de Condroitina Sulfato se encuentra incluidos en la Norma Farmacológica 5.3.0.0.N20.

Siendo las 16:00 del día 16 de Julio de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria SEM

\_\_\_\_\_  
**JAVIER HUMBERTO GUZMÁN CRUZ**  
Director General del Invima