

COMISIÓN REVISORA

**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
BIOLÓGICOS**

ACTA No. 58

SESIÓN EXTRAORDINARIA – PRESENCIAL

19 DE NOVIEMBRE DE 2012

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**

APLAZADOS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretaria Ejecutiva:

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



Dra. Nelly Herrera Parra

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Se aprueban y firman las Actas:

- No. 52 de 22 de octubre de 2012 (Primera parte)
- No. 52 de 22 de octubre de 2012 (Segunda parte)
- No. 53 de 23 de octubre de 2012
- No. 54 de 24 de octubre de 2012
- No. 55 de 25 de octubre de 2012
- No. 56 de 29 de octubre de 2012
- No. 57 de 30 de octubre de 2012

3. TEMAS A TRATAR

APLAZADOS

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. PROZAC 20 mg CÁPSULAS

Expediente : 29593
Radicado : 12056930
Fecha : 2012/07/12
Interesado : Eli Lilly And Company

Composición: Cada cápsula contiene clorhidrato de fluoxetina, equivalente a 20 mg de fluoxetina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Antidepresivo, desórdenes obsesivo compulsivos y bulimia. Desorden disfórico premenstrual.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. No utilizar en menores de 18 años.

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

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



- Modificación de Indicaciones.
- Inserto versión CDS22NOV10 v2.0 de 28 Junio de 2012

Nuevas Indicaciones: Antidepresivo, desórdenes obsesivos compulsivos y bulimia.

Desorden disfórico premenstrual y:

- Prozac® en combinación con olanzapina: Episodios depresivos asociados con Trastorno Bipolar tipo I. Prozac® en combinación con olanzapina está indicado para el tratamiento agudo de episodios depresivos asociados con Trastorno Bipolar tipo I en adultos. Prozac® como monoterapia no está indicado para el tratamiento agudo de episodios depresivos asociados con Trastorno Bipolar tipo I.
- Prozac® en combinación con olanzapina: Depresión Resistente. Prozac® en combinación con olanzapina está indicado para el tratamiento agudo del tratamiento de depresión resistente (Trastorno Depresivo Mayor en adultos que no respondieron en el episodio actual a 2 esquemas terapéuticos separados de diferentes antidepresivos de dosis y duración adecuadas) Prozac® como monoterapia no está indicado para el tratamiento del tratamiento de depresión resistente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud, por cuanto no corresponde a una nueva indicación sino al manejo de problemas que requieren individualización de las dosis de cada uno de los medicamentos según la evolución de la enfermedad en el paciente, y ambos medicamentos y similares están disponibles comercialmente para ser utilizados por los clínicos según su conocimiento y experiencia y la necesidad para cada paciente

3.3.2. HUMIRA TM

Expediente : 19939766
Radicado : 12059154 / 12059883
Fecha : 2012/07/19
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada de 0.8 mL contiene 40 mg de Adalimumab.

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



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis temprana y artritis psoriática.

Espondilitis anquilosante.

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física, en pacientes con artritis psoriática.

Artritis idiopática juvenil poliarticular.

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira ha demostrado curación de la mucosa y cierre de fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa. Humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis temprana y artritis psoriática.

Espondilitis anquilosante.

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física, en pacientes con artritis psoriática

Artritis idiopática juvenil poliarticular

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira ha demostrado curación de la mucosa y cierre de fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa. Humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Contraindicaciones:

No deberá administrarse a pacientes con conocida hipersensibilidad al adalimumab o a alguno de los excipientes de la formulación. Con el empleo de

antagonistas del FNT se ha informado de infecciones serias de sepsis, incluyendo casos fatales. El tratamiento no deberá iniciarse en pacientes con infecciones activas, tales como infecciones crónicas o localizadas, hasta que las mismas estén controladas. La administración deberá suspenderse si los pacientes presentan un nuevo proceso infeccioso hasta que el mismo esté controlado. Se deberá aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar el embarazo durante el tratamiento. Durante la lactancia, se deberá decidir entre interrumpir la lactancia o el fármaco, tomando en cuenta la importancia de la medicación para la madre. Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME. Espondilitis anquilosante. Pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa. Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física, en pacientes con artritis psoriática.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de dosificación.
- Inserto para presentación en jeringa prellenada con aplicador versión CCDS 03320712 Julio 2012 y Inserto para presentación en vial versión CCDS 03320712 Julio 2012.
- Información para prescribir versión CCDS 03320712 Julio 2012

Nuevas Indicaciones: Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME. Artritis temprana y artritis psoriática. Espondilitis anquilosante. Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa. inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física, en pacientes con artritis psoriática artritis idiopática juvenil poliarticular en pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al Infliximab. Humira ha demostrado curación de la mucosa y cierre de fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con

enfermedad de Crohn moderada a severa. Humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn. Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME. Artritis temprana y artritis psoriática. Espondilitis anquilosante. Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa. inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física, en pacientes con artritis psoriática artritis idiopática juvenil poliarticular en pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al Infiximab. Humira ha demostrado curación de la mucosa y cierre de fistula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa. Humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Humira está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Nueva dosificación: Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de Humira para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Mediante radicado 12059883 del 2012/07/24 el interesado presenta alcance al trámite de la referencia con el fin de aclarar que la solicitud es exclusivamente para Humira en su presentación de Jeringas Prellenadas, la Presentación en vial de Humira no está diseñada para esta indicación. Teniendo en cuenta lo anterior en el dossier de solicitud solo fue anexada información para Humira en jeringas Prellenadas.

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

- La modificación de Indicaciones.
- La modificación de dosificación.
- El Inserto para presentación en jeringa prellenada con aplicador versión CCDS 03320712 Julio 2012 y Inserto para presentación en vial versión CCDS 03320712 Julio 2012.
- La Información para prescribir versión CCDS 03320712 Julio 2012

Nuevas Indicaciones: Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME. Artritis temprana y artritis psoriática. Espondilitis anquilosante. Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa. inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física, en pacientes con artritis psoriática artritis idiopática juvenil poliarticular en pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al Infliximab. Humira ha demostrado curación de la mucosa y cierre de fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa. Humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn. Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME).

Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME. Artritis temprana y artritis psoriática. Espondilitis anquilosante. Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa. Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física, en pacientes con artritis psoriática artritis idiopática juvenil poliarticular en pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al Infliximab. Humira ha demostrado curación de la mucosa y cierre de fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa. Humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Humira está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Nueva dosificación: Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de Humira para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

3.3.3. FAMPYRA®

Expediente : 20042898
Radicado : 12059758
Fecha : 2012/07/23
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Fampridina (y/o Dalfampridina) 10 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada.

Indicaciones: Fampyra® está indicado para la mejoría sintomática de la marcha en pacientes adultos con Esclerosis Múltiple.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Precauciones y Advertencias:

- ✓ Pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.
- ✓ Pacientes con antecedentes de crisis epilépticas.
- ✓ Pacientes actualmente bajo tratamiento con otras formas de 4-aminopiridinas.
- ✓ Fampyra® NO debe administrarse en dosis mayores de la dosis recomendada de 10 mg dos veces al día, con 12 horas de separación.

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

- ✓ Modificación de Indicaciones.
- ✓ Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- ✓ Inserto versión mayo de 2012 (STA-IPL-01-2012-10311)
- ✓ Información Para prescribir versión Mayo de 2011.

Nuevas indicaciones: Indicaciones: FAMPYRA® está indicado para la mejoría sintomática de la marcha en pacientes adultos con Esclerosis Múltiple con discapacidad en la marcha.

Nuevas Contraindicaciones:

- ✓ Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- ✓ Pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (Depuración de creatinina < 50 mL / min).

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



- ✓ Pacientes con antecedentes de crisis epilépticas.
- ✓ Pacientes con tratamiento concomitante con otros medicamentos que contienen Fampridina (4-aminopiridinas).

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- ✓ NO debe administrarse en dosis mayores de la dosis recomendada de 10 mg dos veces al día, con 12 horas de separación.
- ✓ Insuficiencia renal.
- ✓ Crisis epilépticas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones por cuanto, la mejoría de la marcha inducida por el medicamento es sintomática y no contribuye a la parte estructural o fisiopatogénica de la enfermedad. Por lo anterior no se recomienda aceptar el inserto y la información para prescribir

3.3.4. LACTULAX JARABE

Expediente : 38540
Radicado : 12063420
Fecha : 2012/08/02
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL de jarabe contienen 66,7 g de lactulosa.

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Laxante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. No administrar a pacientes con obstrucción intestinal o en estados dolorosos e inflamatorios del tracto gastrointestinal. Administrar con precaución en pacientes diabéticos o en aquellos que padezcan intolerancia a la lactosa.

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

Nuevas Indicaciones: Laxante y para el tratamiento de la encefalopatía porto sistémica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la nueva indicación y se mantiene la condición de venta a con fórmula médica

3.3.5. TRIZIVIR TABLETAS

Expediente : 19910152
Radicado : 12064345
Fecha : 2012/08/06
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene sulfato de abacavir equivalente a 300 mg de abacavir 351 mg, lamivudina 150 mg, zidovudina 300 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento antirretrovírico de los adultos infectados, con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto o a algunos de sus componentes, en pacientes con cuentas de neutrófilos anormalmente bajas ($< 0,75 \times 10^9/l$) niveles anormalmente bajos de hemoglobina ($< 7,5$ g/dl ó $4,65$ mmol/l). Como medida de precaución, debe tenerse en cuenta el riesgo subyacente de la cardiopatía coronaria al prescribir la terapia antirretroviral, incluido el abacavir, y se debe tomar acción para minimizar todos los factores de riesgo modificables. (Por ejemplo hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

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

- ✓ Modificación de Indicaciones.
- ✓ Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- ✓ Información para prescribir versión GDS20/IPI11 (26-Abr-2012).

Nuevas Indicaciones: Trizivir es una combinación de tres análogos de nucleósido (abacavir, lamivudina y zidovudina). Se indica en la terapia antirretrovírica para tratar la infección ocasionada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: La formulación Trizivir se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a Trizivir o a cualquiera de sus componentes (abacavir, lamivudina o zidovudina), o a cualquiera de los excipientes de la formulación Trizivir en tabletas.

La formulación Trizivir se contraindica en los pacientes que padezcan insuficiencia hepática.

Debido al ingrediente activo zidovudina, Trizivir se contraindica en los pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos ($< 0.75 \times 10^9/l$), o niveles de hemoglobina anormalmente bajos ($< 7.5 \text{ g/dl}$ ó 4.65 mmol/l).

Advertencias y Precauciones: Hipersensibilidad al abacavir

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

Factores de Riesgo

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

Los médicos deberán contemplar la detección de la presencia del alelo HLA B*5701 en cualquier paciente infectado por VIH que no haya sido expuesto previamente al abacavir. Se recomienda instituir un procedimiento de detección antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda el uso de abacavir en pacientes que tengan el alelo HLA B*5701,

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

- **Descripción Clínica**

La reacción de hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas que indican afectación de múltiples órganos. La mayoría de los pacientes presenta fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome. Algunos de los otros síntomas de hipersensibilidad pueden incluir fatiga, malestar general, síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal, así como signos y síntomas respiratorios, como disnea, faringitis, tos y hallazgos radiológicos anormales del tórax (predominantemente infiltrados, que pueden ser localizados). Los síntomas de esta reacción de hipersensibilidad pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con abacavir, pero de ordinario se presentan dentro de las primeras seis semanas de terapia. Los síntomas empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con abacavir.

- **Tratamiento Clínico**

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

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

produzca una recurrencia de los síntomas después de una nueva exposición a un medicamento o medicamentos alternativos.

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

- Consideraciones especiales después de interrumpir una terapia con Trizivir

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

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

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

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

- Información esencial para el paciente

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

- Los pacientes deben estar conscientes de la posibilidad de presentar alguna reacción de hipersensibilidad al abacavir, la cual puede dar lugar a una reacción potencialmente mortal e incluso a la muerte y que existe un mayor riesgo de que desarrollen alguna reacción de hipersensibilidad si son HLA-B*5701-positivos.
- Además, se debe informar a los pacientes que las personas HLA-B*5701-negativas también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir, deben contactar inmediatamente a su médico.
- Se debe recordar a aquellos pacientes hipersensibles al abacavir que nunca deben tomar nuevamente Trizivir, ni cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej., Ziagen, Kivexa) independientemente de su estatus de HLA-B*5701.
- Con el fin de evitar la reiniciación de la terapia con Trizivir, se debe pedir a los pacientes que han experimentado alguna reacción de hipersensibilidad que regresen a la farmacia las tabletas de Trizivir restantes.
- Se debe aconsejar a los pacientes que han suspendido la terapia con TRIZIVIR por cualquier razón, y en particular debido a posibles efectos adversos o enfermedades, que se pongan en contacto con su médico antes de reiniciar la terapia.
- Se debe recordar a cada paciente que lea el Folleto de Empaque que se incluye en la caja de Trizivir. Asimismo, se les debe recordar lo importante que es retirar la Tarjeta de Alerta que se incluye en el empaque y llevarla consigo en todo momento.

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

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

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

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

- **Redistribución de la grasa**

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

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

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

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

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

- **Efectos adversos hematológicos**

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1200-1500 mg/día) y en pacientes que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente aquellos con enfermedad por VIH en etapa avanzada. Por

tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben tratamiento con TRIZIVIR.

De ordinario, estos efectos hematológicos no se observan antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses.

Es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con TRIZIVIR, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina < 9 g/dl (5.59 mmol/l) o recuentos de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/l$. Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de TRIZIVIR, deberán emplearse preparaciones separadas de abacavir, zidovudina y lamivudina

- **Pancreatitis**

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con abacavir, lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron a los productos farmacéuticos o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con TRIZIVIR si surgen signos o síntomas clínicos, o anomalías de laboratorio, que sugieran la existencia de pancreatitis.

- **Pacientes coinfectados por el virus de hepatitis B**

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de TRIZIVIR en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

- **Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C:**

Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la

administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.

- Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART por sus siglas en inglés) ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina. Síndrome de Reconstitución Inmunológica

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

- **Infecciones oportunistas**

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

- **Transmisión de la infección**

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

- **Medicamentos concomitantes**

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

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



- **Ajuste en la dosificación**

En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, deberán administrarse preparaciones separadas de abacavir, lamivudina y zidovudina. En estos casos, los médicos deberán consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

Infarto de Miocardio

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

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

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

Nuevas Indicaciones: Trizivir es una combinación de tres análogos de nucleósido (abacavir, lamivudina y zidovudina). Se indica en la terapia antirretrovírica para tratar la infección ocasionada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe ajustar las **Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias** a las autorizadas en el registro sanitario, por cuanto omitió las relacionadas con el riesgo cardiovascular

Por lo anterior debe ajustar la información para prescribir y reenviarla para su evaluación.

3.3.6. KIVEXA

Expediente : 19954549
Radicado : 12064334
Fecha : 2012/08/06
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene sulfato de abacavir equivalente a abacavir 600 mg y lamivudina 300 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Indicado en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

Contraindicaciones: El medicamento esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir, a la lamivudina o a cualquiera de los excipientes. Está contraindicado en los pacientes con deterioro hepático moderado y severo. Como medida de precaución, debe tenerse en cuenta el riesgo subyacente de la cardiopatía coronaria al prescribir la terapia antirretroviral, incluido abacavir y se debe tomar acción para minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

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

- ✓ Modificación de Indicaciones.
- ✓ Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- ✓ Información para prescribir versión GDS13/IP11 (4-May-2012).

Nuevas Indicaciones: Kivexa es una combinación de dos análogos nucleosídicos (abacavir y lamivudina). Está indicada en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:
Contraindicaciones:

- ✓ Kivexa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.
- ✓ Kivexa está contraindicado en los pacientes con deterioro hepático moderado y severo.

Advertencias y Precauciones:

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales aplicables tanto al abacavir como a lamivudina. No hay precauciones ni advertencias relevantes que sean aplicables a Kivexa.

Hipersensibilidad al abacavir .

En general, en los estudios clínicos realizados antes de la introducción del procedimiento de detección por alelo HLA-B*5701, aproximadamente 5% de los sujetos que recibieron abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad, la cual ha resultado fatal en raras ocasiones.

- Factores de Riesgo:

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

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

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de una reacción de hipersensibilidad sospechosa deberá seguir siendo la base de una

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

- **Descripción Clínica**

La reacción de hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas que indican compromiso multiorgánico. La mayoría de los pacientes tienen fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome.

Algunos de los otros síntomas de hipersensibilidad pueden ser fatiga, malestar general, síntomas gastrointestinales, tales como náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal, y signos y síntomas respiratorios tales como disnea, dolor de garganta, tos y hallazgos anormales en las radiografías torácicas (predominantemente infiltrados, los cuales pueden ser localizados). Los síntomas de esta reacción de hipersensibilidad pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con abacavir, pero generalmente se presentan dentro de las seis primeras semanas de tratamiento. Los síntomas empeoran con la continuación del tratamiento y pueden ser potencialmente mortales. Estos síntomas generalmente remiten con la discontinuación del abacavir.

- **Tratamiento Clínico**

Independientemente de su estatus de HLA-B*5701, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas de hipersensibilidad debe ponerse en contacto inmediatamente con su médico para obtener asesoramiento. Si se diagnostica una reacción de hipersensibilidad, Kivexa debe ser discontinuado de inmediato. Kivexa, o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (p.ej., Ziagen, Trizivir), nunca debe reinstaurarse después de una reacción de hipersensibilidad, pues podrían recurrir síntomas más severos en cuestión de horas e incluir hipotensión potencialmente mortal y muerte.

Para evitar un retardo en el diagnóstico y minimizar el riesgo de una reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal, Kivexa debe ser discontinuado permanentemente si no puede excluirse la hipersensibilidad, incluso cuando haya otros diagnósticos posibles (enfermedades respiratorias, enfermedad de tipo gripal, gastroenteritis o reacciones a otras medicaciones). Kivexa, o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (p.ej., Ziagen, Trizivir), no debe reinstaurarse aunque se presente una recurrencia de los síntomas después de la reprovocación con una o varias medicaciones alternativas.

En el paquete de Kivexa se incluye una Tarjeta de Alerta con información para el paciente acerca de esta reacción de hipersensibilidad.

- Consideraciones especiales después de una interrupción del tratamiento con Kivexa

Independientemente del estatus de HLA-B*5701 de un paciente, si el tratamiento con Kivexa ha sido discontinuado y se está considerando la reinstauración de la terapia, la razón de la discontinuación debe ser evaluada para asegurar que el paciente no haya tenido síntomas de una reacción de hipersensibilidad. Si no puede excluirse una reacción de hipersensibilidad, no debe reinstaurarse Kivexa ni cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (p.ej., Ziagen, Trizivir).

Han habido reportes poco frecuentes de reacción de hipersensibilidad después de la reintroducción de abacavir, donde la interrupción estuvo precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, malestar general/fatiga, síntomas gastrointestinales o un síntoma respiratorio). Si se decide reinstaurar Kivexa en estos pacientes, esto debe hacerse únicamente bajo supervisión médica directa.

En muy raras ocasiones se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reinstaurado el tratamiento y que no habían tenido síntomas precedentes de una reacción de hipersensibilidad. Si se decide reinstaurar Kivexa, esto sólo debe hacerse si el paciente u otras personas pueden tener fácil acceso a una atención médica apropiada.

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

- Información esencial para los pacientes:

Los médicos que prescriban Kivexa deben asegurarse que los pacientes tengan pleno conocimiento acerca de la siguiente información sobre la reacción de hipersensibilidad:

- Los pacientes deben ser concientizados de la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad al abacavir que podría resultar en una reacción potencialmente mortal o incluso la muerte y que existe un mayor riesgo de que desarrollen alguna reacción de hipersensibilidad si son HLA-B*5701-positivos.

- Se debe informar a los pacientes que las personas HLA-B*5701-negativas también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, Cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir, deben contactar inmediatamente a su médico.
- Los pacientes que sean hipersensibles al abacavir hay que recordarles que nunca deben tomar otra vez Kivexa ni ningún otro producto medicinal que contenga abacavir (p.ej., Ziagen, Trizivir), independientemente de su estatus de HLA-B*5701.
- Para evitar la reinstauración de Kivexa, a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad debe pedírseles que devuelvan a la farmacia las tabletas restantes de Kivexa.
- A los pacientes que hayan discontinuado Kivexa por cualquier razón, y particularmente por posibles reacciones adversas o enfermedad, debe recomendárseles que se pongan en contacto con su médico antes de empezar a tomarlo otra vez.
- A cada paciente debe recordársele que lea el folleto anexo al envase del producto incluido en el paquete de Kivexa. Debe recordárseles la importancia de sacar la Tarjeta de Alerta incluida en el paquete, y llevarla siempre consigo.

Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis: Se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos nucleosídicos antirretrovíricos, ya sean solos o en combinación, tales como el abacavir y la lamivudina. La mayoría de estos casos se ha presentado en mujeres.

Entre las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica se incluyen: Debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso corporal repentina e inexplicable, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe proceder con precaución cuando se administre Kivexa a cualquier paciente y particularmente a aquellos con factores conocidos de riesgo de enfermedad hepática. El tratamiento con Kivexa debe ser suspendido en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones notables en los niveles de aminotransferasa)

Lipodistrofia - En algunos pacientes que recibían terapia antirretroviral en combinación se han observado, separadamente o en conjunto, redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, agrandamiento del tejido adiposo dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación

periférica, adelgazamiento facial, ginecomastia, elevación de las concentraciones séricas de lípidos y sanguíneas de glucosa. Aunque todos los miembros de las clases de productos medicinales designados como inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) han estado asociados con uno o más de estos eventos adversos específicos, vinculados con un síndrome general comúnmente conocido como lipodistrofia, los datos indican que hay diferencias en el riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde, por ejemplo, el estado de la enfermedad causada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretroviral, todos posiblemente jugando un rol sinérgico importante.

Por el momento se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos eventos.

El examen clínico debe incluir evaluación en busca de signos físicos de redistribución del tejido adiposo. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos y la glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben ser manejados en la forma clínicamente apropiada.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica: En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunológica severa al momento de iniciar la terapia antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias, o agravar los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado en el lapso de las primeras semanas o meses de haber iniciado la TAR. Ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin retraso e iniciar el tratamiento cuando sea necesario. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B - El uso de lamivudina en estudios clínicos y en productos comercializados ha demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica causada por el virus de hepatitis B (VHB) podrían experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al discontinuar la lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más graves en los pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si KIVEXA es

descontinuado en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B, se deberían considerar el monitoreo periódico de las pruebas de la función hepática así como de los marcadores de la replicación del VHB.

Infecciones oportunistas - Los pacientes que reciben KIVEXA o cualquier otro tratamiento antirretroviral todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección causada por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección:

Se les debe notificar a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluso con Kivexa, no ha demostrado evitar el riesgo de transmisión del VIH a otros por contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.

Infarto de Miocardio

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

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

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

Nuevas Indicaciones: Kivexa es una combinación de dos análogos nucleosídicos (abacavir y lamivudina). Está indicada en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por

el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar las contraindicaciones, Precauciones y Advertencias a las autorizadas en el registro sanitario, por cuanto omitió las relacionadas con el riesgo cardiovascular. Así mismo debe ajustar la información para prescribir y reenviarla para su evaluación.

**3.3.7. VOLIBRIS 5 mg
VOLIBRIS 10 mg**

Expediente : 20001583 / 20001582
Radicado : 12066688
Fecha : 2012/08/14
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene ambrisentan 5 mg.
Cada tableta recubierta contiene ambrisentan 10 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. No administrar a mujeres embarazadas porque puede causar daño fetal. Se ha observado disminución de hemoglobina en las primeras semanas. Se debe determinar valores de hemoglobina al inicio, al mes y después periódicamente. Se debe evaluar la función hepática antes de la iniciación de ambrisentan. Se recomienda monitoreo mensual de las aminotransferasas. Moderado edema periférico. Menores de 18 años, lactancia y disfunción hepática.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- Inserto Fecha de Aprobación: 16 Julio 2012 Número de versión: 2.0.

- Información para prescribir Fecha de Aprobación: 16 Julio 2012 Número de versión: 2.0.

Nuevas Indicaciones: Ambrisentan está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH), para mejorar la capacidad del ejercicio, disminuir los síntomas de la PAH, y retrasar el empeoramiento clínico.

Nuevas contraindicaciones, advertencias y precauciones:

Contraindicaciones: Ambrisentan está contraindicado en mujeres embarazadas

Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus componentes.

Ambrisentan está contraindicado en fibrosis pulmonar idiopática (FPI) con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

Advertencias especiales y precauciones especiales para uso

Deterioro Hepático

En pacientes sin síntomas clínicos de lesión hepática o de ictericia debe ser considerado el reinicio de ambrisentan después de la resolución de las anomalías de enzimas hepáticas.

Se sabe que ocurre daño hepático y hepatitis autoinmune en pacientes con PAH y frecuentemente se han encontrado autoanticuerpos en IPAH (PAH Idiopática). Casos consistentes con hepatitis autoinmune, incluyendo la posible exacerbación de hepatitis autoinmune subyacente, y se ha reportado daño hepático con la terapia de ambrisentan, aunque aún no está clara la contribución de ambrisentan en esos eventos.

Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes para signos de daño hepático y se debe tener precaución cuando se use ambrisentan solo o concomitantemente con otros medicamentos que se sepa están asociados a daño debido a que no se sabe si hay un efecto aditivo de ambrisentan con esos agentes. Debe optimizarse el manejo de la hepatitis autoinmune en pacientes con PAH previamente al inicio y durante el tratamiento con ambrisentan. Se debe discontinuar ambrisentan si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufren exacerbación de hepatitis autoinmune existente.

Cambios hematológicos

Se han observado reducciones en concentraciones de hemoglobina y hematocritos con ERA incluyendo ambrisentan, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusión algunas veces. Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se estabilizaron posteriormente. La disminución promedio en hemoglobina desde

la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0.8 g/dl para pacientes que recibieron ambrisentan en los estudios controlados con placebo de 12 semanas. Las disminuciones promedio a partir de la basal (variando desde 0.9 a 1.2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de tratamiento con ambrisentan en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto Fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina antes del inicio de ambrisentan, de nuevo al mes y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con ambrisentan no se recomienda en pacientes con anemia clínicamente significativa. En caso de que se observe una disminución clínicamente significativa en hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la discontinuación de ambrisentan.

Retención de líquidos

Se ha observado edema periférico con ERA, incluyendo ambrisentan. El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de PAH. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con ambrisentan fueron de leves a moderados en severidad, aunque éste ocurrió con mayor frecuencia y severidad en pacientes ancianos.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar ambrisentan, y en algunos casos, han requerido la intervención de un diurético o de hospitalización por manejo de fluidos o insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar con ambrisentan.

Si durante la terapia con ambrisentan se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o ambrisentan, y la posible necesidad para tratamiento específico o discontinuación de terapia con ambrisentan.

Enfermedad pulmonar venooclusiva

Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venooclusiva.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

Ambrisentan está contraindicado en el embarazo

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



Estudios animales en ratas y conejos han demostrado que ambrisentan es teratogénico. La teratogenicidad es un efecto de clase de los ERA.

Las mujeres con potencial reproductivo deberán ser advertidas del riesgo de daño fetal si se toma ambrisentan durante el embarazo. Debe de excluirse el embarazo antes del inicio del tratamiento con ambrisentan y prevenirse posteriormente con anticonceptivos fiables. Se recomienda como clínicamente indicado la prueba de embarazo durante el tratamiento con ambrisentan. En caso de embarazo o sospecha del mismo, las mujeres con potencial reproductivo deben ser aconsejadas para que contacten inmediatamente a su médico.

Lactancia

No se sabe si ambrisentan se excreta en la leche humana. Ambrisentan no se recomienda para uso por las madres lactantes.

Fertilidad

El desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho ha sido vinculado a la administración crónica de ERA, incluyendo ambrisentan. El efecto sobre la fertilidad humana masculina no se conoce.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 48 de 2012 numeral 3.3.5., en el sentido que recomienda negar la ampliación de indicaciones, dado que el interesado no presenta información adicional al respecto

La Sala recomienda aceptar la modificación de las contraindicaciones advertencias y precauciones:

Nuevas contraindicaciones, advertencias y precauciones:

Contraindicaciones: Ambrisentan está contraindicado en mujeres embarazadas

Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus componentes.

Ambrisentan está contraindicado en fibrosis pulmonar idiopática (FPI) con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

Advertencias especiales y precauciones especiales para uso

Deterioro Hepático

En pacientes sin síntomas clínicos de lesión hepática o de ictericia debe ser considerado el reinicio de ambrisentan después de la resolución de las anomalías de enzimas hepáticas.

Se sabe que ocurre daño hepático y hepatitis autoinmune en pacientes con PAH y frecuentemente se han encontrado autoanticuerpos en IPAH (PAH Idiopática). Casos consistentes con hepatitis autoinmune, incluyendo la posible exacerbación de hepatitis autoinmune subyacente, y se ha reportado daño hepático con la terapia de ambrisentan, aunque aún no está clara la contribución de ambrisentan en esos eventos.

Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes para signos de daño hepático y se debe tener precaución cuando se use ambrisentan solo o concomitantemente con otros medicamentos que se sepa están asociados a daño debido a que no se sabe si hay un efecto aditivo de ambrisentan con esos agentes. Debe optimizarse el manejo de la hepatitis autoinmune en pacientes con PAH previamente al inicio y durante el tratamiento con ambrisentan. Se debe discontinuar ambrisentan si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufren exacerbación de hepatitis autoinmune existente.

Cambios hematológicos

Se han observado reducciones en concentraciones de hemoglobina y hematocritos con ERA incluyendo ambrisentan, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusión algunas veces. Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se estabilizaron posteriormente. La disminución promedio en hemoglobina desde la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0.8 g/dl para pacientes que recibieron ambrisentan en los estudios controlados con placebo de 12 semanas. Las disminuciones promedio a partir de la basal (variando desde 0.9 a 1.2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de tratamiento con ambrisentan en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto Fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina antes del inicio de ambrisentan, de nuevo al mes y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con ambrisentan no se recomienda en pacientes con anemia clínicamente significativa. En caso de que se observe una disminución clínicamente significativa en hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la discontinuación de ambrisentan.

Retención de líquidos

Se ha observado edema periférico con ERA, incluyendo ambrisentan. El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de PAH. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con ambrisentan fueron de leves a moderados en severidad, aunque éste ocurrió con mayor frecuencia y severidad en pacientes ancianos.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar ambrisentan, y en algunos casos, han requerido la intervención de un diurético o de hospitalización por manejo de fluidos o insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar con ambrisentan.

Si durante la terapia con ambrisentan se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o ambrisentan, y la posible necesidad para tratamiento específico o discontinuación de terapia con ambrisentan.

Enfermedad pulmonar venooclusiva

Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venooclusiva.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

Ambrisentan está contraindicado en el embarazo

Estudios animales en ratas y conejos han demostrado que ambrisentan es teratogénico. La teratogenicidad es un efecto de clase de los ERA.

Las mujeres con potencial reproductivo deberán ser advertidas del riesgo de daño fetal si se toma ambrisentan durante el embarazo. Debe de excluirse el embarazo antes del inicio del tratamiento con ambrisentan y prevenirse posteriormente con anticonceptivos fiables. Se recomienda como clínicamente indicado la prueba de embarazo durante el tratamiento con ambrisentan. En caso de embarazo o sospecha del mismo, las mujeres con potencial reproductivo deben ser aconsejadas para que contacten inmediatamente a su médico.

Lactancia

No se sabe si ambrisentan se excreta en la leche humana. Ambrisentan no se recomienda para uso por las madres lactantes.

Fertilidad

El desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho ha sido vinculado a la administración crónica de ERA, incluyendo ambrisentan. El efecto sobre la fertilidad humana masculina no se conoce.

Teniendo en cuenta la recomendación de negar la modificación de indicaciones, la Sala igualmente recomienda no aceptar el inserto y la información para prescribir por cuanto tiene indicaciones no aceptadas

3.3.8. ZANTAC TABLETAS 150 mg ZANTAC TABLETAS 300 mg ZANTAC EFERVESCENTES 150 mg ZANTAC JARABE ZANTAC INYECTABLE

Expediente : 19258 / 25286 / 58453 / 33485 / 19933
Radicado : 12066918
Fecha : 2012/08/15
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene ranitidina clorhidrato equivalente a ranitidina 150 mg
Cada tableta contiene ranitidina clorhidrato equivalente a ranitidina 300 mg
Cada tableta contiene ranitidina clorhidrato equivalente a ranitidina 150 mg
Cada 100 mL contiene clorhidrato de ranitidina equivalente a ranitidina 1.5g
Cada ampolla x 2 mL contiene ranitidina clorhidrato equivalente a ranitidina base 50 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas, Tabletas, Tabletas Efervescentes, Jarabe, Solución Inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de úlcera gástrica y duodenal.
Adultos/ adolescentes (12 años y mayores)

• Formulaciones orales:

Úlcera duodenal y úlcera gástrica benigna, incluyendo aquella asociada con agentes antiinflamatorios no esteroides. Prevención de úlceras duodenales asociadas con fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID) (incluso aspirina), especialmente en los pacientes con antecedentes de úlcera péptica.

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



Úlcera duodenal asociada con infección por *Helicobacter pylori*. Úlcera postoperatoria. Esofagitis por reflujo. Alivio sintomático en la enfermedad gastroesofágica por reflujo. Síndrome de Zollinger-Ellison. Dispepsia episódica crónica caracterizada por dolor (epigástrico o retroesternal) que se asocia con las comidas o perturbaciones del sueño, mas no con los trastornos citados anteriormente. Profilaxis de la ulceración ocasionada por estrés en pacientes gravemente enfermos. Profilaxis de la hemorragia recurrente ocasionada por úlcera péptica. Profilaxis del síndrome de Mendelson.

Niños/ lactantes (1 mes a 11 años)

- Fórmulas orales:

Tratamiento de úlcera péptica tratamiento de reflujo gastroesofágico, incluyendo esofagitis por reflujo y alivio de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Contraindicaciones: Insuficiencias renal o hepática, no debe administrarse a menores de 6 años de edad.

Los productos Zantac se contraindican en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la preparación.

Precauciones y advertencias: Antes de comenzar la terapia en pacientes con úlcera gástrica, pacientes de edad madura o avanzada y con síntomas dispépticos nuevos o recientemente cambiados, se debe excluir la posibilidad de que exista alguna malignidad, ya que el tratamiento con Zantac podría enmascarar los síntomas del carcinoma gástrico. La ranitidina se excreta a través de los riñones, por lo cual se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas del fármaco en aquellos pacientes con insuficiencia renal. Se deben realizar ajustes en la dosificación en insuficiencia renal. Se debe evitar la administración de Zantac en aquellos pacientes con antecedentes de porfiria aguda. Se recomienda instituir una vigilancia regular de los pacientes que toman fármacos antiinflamatorios no esteroides de manera concomitante con formulaciones orales Zantac, especialmente en aquellos de edad avanzada y en los que tienen antecedentes de úlcera péptica. Ciertos tipos de pacientes, como los de edad avanzada, los que padecen alguna enfermedad pulmonar crónica, diabetes o inmunodeficiencia, podrían estar en mayor riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad.

Embarazo y lactancia la ranitidina atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. Al igual que otros fármacos, Zantac sólo debe utilizarse durante lactancia si se considera esencial.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Información para Prescribir versión GDS43/IPI09 (15 de Mayo de 2012).

Nuevas Indicaciones:

Adultos/Adolescentes (12 años y mayores)

Zantac Tablet 150 mg

Zantac Tablet 300 mg

Zantac Efervescente 150 mg Tablet

Zantac Jarabe.

- Úlcera duodenal y úlcera gástrica benigna, incluyendo aquella asociada con agentes antiinflamatorios no esteroides.
- Prevención de úlceras duodenales asociadas con fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) (incluso aspirina), especialmente en los pacientes con antecedentes de úlcera péptica.
- Úlcera duodenal asociada con infección por Helicobacter pylori.
- Úlcera postoperatoria.
- Esofagitis por reflujo.
- Alivio sintomático en la enfermedad gastroesofágica por reflujo.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Dispepsia episódica crónica caracterizada por dolor (epigástrico o retroesternal) que se asocia con las comidas o perturbaciones del sueño, mas no con los trastornos citados anteriormente.
- Profilaxis de la ulceración ocasionada por estrés en pacientes gravemente enfermos.
- Profilaxis de la hemorragia recurrente ocasionada por úlcera péptica.
- Profilaxis del síndrome de Mendelson.

Zantac Inyectable:

- Úlcera duodenal.
- Úlcera gástrica benigna.
- Úlcera postoperatoria.
- Esofagitis por reflujo.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Profilaxis de la ulceración ocasionada por estrés en pacientes gravemente enfermos.

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



- Profilaxis de la hemorragia recurrente ocasionada por úlcera péptica.
- Profilaxis del síndrome de Mendelson.

Niños/Lactantes (1 mes a 11 años)

Zantac Tabletas 150 mg

Zantac Tabletas 300 mg

Zantac Efervescente 150 mg Tabletas

Zantac Jarabe

- Tratamiento de úlcera péptica
- Tratamiento de reflujo gastroesofágico, incluyendo esofagitis por reflujo y alivio de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Zantac Inyectable:

- Tratamiento de la úlcera péptica
- Tratamiento de reflujo gastroesofágico, incluyendo esofagitis por reflujo y alivio de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- Profilaxis de úlceras por estrés en pacientes severamente enfermos

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Los productos Zantac se contraindican en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la preparación.

Advertencias y Precauciones: Antes de comenzar la terapia en pacientes con úlcera gástrica, pacientes de edad madura o avanzada y con síntomas dispépticos nuevos o recientemente cambiados, se debe excluir la posibilidad de que exista alguna malignidad, ya que el tratamiento con Zantac podría enmascarar los síntomas del carcinoma gástrico.

La ranitidina se excreta a través de los riñones, por lo cual se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas del fármaco en aquellos pacientes con insuficiencia renal.

Se deben realizar ajustes en la dosificación tal como se detalla anteriormente en Dosis y Administración en Insuficiencia Renal.

En raras ocasiones, las comunicaciones clínicas sugieren que la ranitidina es capaz de precipitar ataques porfíricos agudos. Por tanto, se debe evitar la administración de Zantac en aquellos pacientes con antecedentes de porfiria aguda.

Se recomienda instituir una vigilancia regular de los pacientes que toman fármacos antiinflamatorios no esteroides de manera concomitante con formulaciones orales Zantac, especialmente en aquellos de edad avanzada y en los que tienen antecedentes de úlcera péptica.

Ciertos tipos de pacientes, como los de edad avanzada, los que padecen alguna enfermedad pulmonar crónica, diabetes o inmunodeficiencia, podrían estar en mayor riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad. Un extenso estudio epidemiológico demostró que los pacientes que utilizan actualmente antagonistas del receptor H₂ se encuentran en mayor riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad, en comparación con los que habían suspendido el tratamiento, habiendo lugar a un aumento del riesgo relativo ajustado observado de 1.63 (IC del 95%, 1.07 - 2.48).

Como las tabletas efervescentes Zantac contienen aspartame, deben emplearse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Las formulaciones Zantac en tabletas efervescentes contienen sodio. Por tanto, se debe tener cuidado al tratar a pacientes bajo dieta restringida en cuanto a sodio.

En raras ocasiones, han surgido comunicaciones de bradicardia asociada con la administración rápida de Zantac en inyección. Este trastorno suele presentarse en pacientes con factores predisponentes a perturbaciones del ritmo cardiaco. No se deben exceder las tasas de administración recomendadas.

La administración intravenosa de antagonistas del receptor H₂, a dosis superiores a las recomendadas, ha sido asociada con elevaciones en las concentraciones de enzimas hepáticas, cuando el tratamiento se ha extendido por más de cinco días.

Embarazo y Lactancia Fertilidad

No hay datos acerca del efecto de la ranitidina en la fertilidad en humanos. No hubo efectos en la fertilidad de machos y hembras en estudios con animales.

Embarazo y lactancia

La ranitidina atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. Al igual que otros fármacos, Zantac sólo debe utilizarse durante lactancia si se considera esencial.

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

considera que el interesado debe aclarar cuáles serían las diferencias en el uso del producto en las diferentes formas farmacéuticas y en los diferentes grupos etarios, por cuanto las allegadas en la forma como se presentan, aparecen confusas.

3.3.9. GALVUS 50 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 19988550
Radicado : 12069158
Fecha : 2012/08/22
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene Vildagliptina 50 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Como complemento de la dieta y el ejercicio u otro terapia farmacológica para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. En monoterapia o en terapias asociadas con metformina, una sulfonilúrea (SU), una tiazolidindiona (TZD) o con insulina, cuando la dieta, el ejercicio y un solo antidiabético no redunden en el control adecuado de la glicemia. El tratamiento de la diabetes siempre debe incluir el control del régimen alimenticio. La restricción calórica, la pérdida de peso y el ejercicio son elementos fundamentales del tratamiento adecuado del paciente diabético. Lo anterior es importante, no solo para el tratamiento primario de la diabetes, sino también como complemento del tratamiento farmacológico.

Contraindicaciones: Glavus está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina o cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones de uso

General

Glavus no es un sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a los pacientes con diabetes de tipo 1 o con cetoacidosis diabética.

Disfunción hepática

No se recomienda el uso de Galvus en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de ALT o AST previos al tratamiento mas de 2,5 veces mayores que el LSN.

Supervisión de las enzimas hepáticas

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



Se han comunicado casos esporádicos de disfunción hepática (incluida la hepatitis). Estos casos han sido generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus. No se recomienda Galvus en pacientes con valores de ALT o AST previos al tratamiento mas de 2.5 veces mayores que el LSN. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática regulares hasta la normalización de los valores. Si las cifras de AST o ALT son persistentemente iguales o superiores al triple del LSN, se recomienda suspender el tratamiento con Galvus. Los pacientes que manifiesten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus y consultar inmediatamente al médico. En este caso no debe reanudarse el tratamiento con la vildagliptina, incluso tras la normalización de las pruebas de la función hepática.

Otros

Los comprimidos de Galvus contienen lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, alactasia la pona o absorción deficiente de glucosa o galactosa.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios de fecundidad realizados en ratas con dosis de vildagliptina hasta 200 veces mayores que la dosis humana recomendada no han revelado alteraciones de fecundidad ni del desarrollo embrionario inicial. La vildagliptina a no fue teratógena en la rata ni en el conejo. No obstante, como no han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas la vildagliptina no debe usarse durante el embarazo a menos que los beneficios para la madre justifique el riesgo para el feto.

No siempre los estudios en animales permiten predecir la respuesta humana al medicamento. Dado que los conocimientos actuales indican que una glucemia anormal durante el embarazo se asocia con una mayor incidencia de anomalías congénitas y con un incremento de la morbilidad neonatal, la mayoría de los expertos recomienda la administración de la insulina en monoterapia durante el embarazo de manera que la glucemia se mantenga lo mas cerca posibles de los valores normales.

Lactancia

No se sabe si la vildagliptina pasa a la leche humana. Galvus no debe administrarse a madres lactantes.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Dosificación.
- Inserto versión 2012-PSB/GLC-0528-s de 24 de Febrero de 2012.
- Declaración Sucinta versión 2012-PSB/GLC-0528-s de 24 de Febrero de 2012.

Nuevas Indicaciones: Galvus está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

En monoterapia

En biterapia

- Con metformina, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con metformina no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia,
- Con una sulfonilúrea (SU), cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con la SU no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia,
- Con una tiazolidindiona (TZD), cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con la TZD no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia.
- Con insulina cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con la insulina no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia.

En triterapia

- Con una sulfonilúrea y metformina, cuando la dieta y el ejercicio más la biterapia con tales fármacos no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia.

Galvus también está indicado como biterapia inicial con metformina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Nueva Dosificación: El tratamiento antidiabético debe adaptarse a las necesidades de cada individuo.

La dosis recomendada de Galvus es de 50 o 100 mg al día, tanto en monoterapia como asociado a la metformina, una TZD o la insulina (con o sin metformina).

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



La dosis recomendada de Galvus es de 100 mg al día en triterapia con metformina y una SU.

La dosis de 50 mg debe administrarse una vez al día, por la mañana. La dosis de 100 mg debe administrarse repartida en dos tomas de 50 mg cada una, por la mañana y por la noche.

En biterapia con una sulfonilúrea, la dosis de vildagliptina recomendada es de 50 mg administrada una vez al día, por la mañana. En esta población de pacientes, la dosis diaria de 100 mg de vildagliptina no resultó más eficaz que la dosis diaria de 50 mg de vildagliptina.

Si es necesario un control glucémico más estricto, además de la dosis máxima recomendada diaria de vildagliptina, puede considerarse la adición de otros antidiabéticos como la metformina, una SU, una TZD o la insulina.

Pacientes con disfunción hepática o renal

Galvus no se recomienda en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de ALT o AST previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior de lo normal (LSN).

No es necesario ajustar la dosis de Galvus en los pacientes con disfunción renal leve. En los pacientes con disfunción renal moderada o grave o con nefropatía terminal, la dosis recomendada de vildagliptina (Galvus) es de 50 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 o 75 años de edad) tratados con Galvus, no se observaron diferencias de eficacia, tolerabilidad o seguridad general con respecto a los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

No se han estudiado los efectos de Galvus en los pacientes menores de 18 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de este medicamento en los pacientes pediátricos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar las nuevas indicaciones únicamente como se citan a continuación:

- Galvus está indicado en monoterapia como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes de tipo 2.
- En biterapia con metformina, una sulfonilúrea (SU), una tiazolidindiona (TZD) o con insulina, cuando la dieta, el ejercicio y la

monoterapia con un antidiabético no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia.

- Galvus también está indicado en asociación con la metformina para el tratamiento inicial de la diabetes de tipo 2 en pacientes que no han conseguido un control adecuado con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7,6 y 9.
- En triterapia con una sulfonilúrea y metformina cuando la dieta y el ejercicio más la biterapia con tales fármacos no permitan conseguir un control adecuado de la glicemia

De igual manera la Sala recomienda aceptar:

Nueva Dosificación: El tratamiento antidiabético debe adaptarse a las necesidades de cada individuo.

La dosis recomendada de Galvus es de 50 o 100 mg al día, tanto en monoterapia como asociado a la metformina, una TZD o la insulina (con o sin metformina).

La dosis recomendada de Galvus es de 100 mg al día en triterapia con metformina y una SU.

La dosis de 50 mg |debe administrarse una vez al día, por la mañana. La dosis de 100 mg debe administrarse repartida en dos tomas de 50 mg cada una, por la mañana y por la noche.

En biterapia con una sulfonilúrea, la dosis de vildagliptina recomendada es de 50 mg administrada una vez al día, por la mañana. En esta población de pacientes, la dosis diaria de 100 mg de vildagliptina no resultó más eficaz que la dosis diaria de 50 mg de vildagliptina.

Si es necesario un control glucémico más estricto, además de la dosis máxima recomendada diaria de vildagliptina, puede considerarse la adición de otros antidiabéticos como la metformina, una SU, una TZD o la insulina.

Pacientes con disfunción hepática o renal

Galvus no se recomienda en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de ALT o AST previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior de lo normal (LSN).

No es necesario ajustar la dosis de Galvus en los pacientes con disfunción renal leve. En los pacientes con disfunción renal moderada o grave o con nefropatía terminal, la dosis recomendada de vildagliptina (Galvus) es de 50 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 o 75 años de edad) tratados con Galvus, no se observaron diferencias de eficacia, tolerabilidad o seguridad general con respecto a los pacientes más

jóvenes. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

No se han estudiado los efectos de Galvus en los pacientes menores de 18 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de este medicamento en los pacientes pediátricos.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir con lo conceptuado y reenviar la documentación para su evaluación

3.3.10. JALRA® 50 mg TABLETAS (COMPRIMIDOS)

Expediente : 20005969
Radicado : 12073409
Fecha : 2012/09/05
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta contiene Vildagliptina 50 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Está indicado en monoterapia como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes de tipo 2.

En biterapia con metformina, una sulfonilúrea (SU), una tiazolidindiona (TZD) o con insulina, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con un antidiabético no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia.

También está indicado en asociación con la metformina para el tratamiento inicial de la diabetes de tipo 2 en pacientes que no han conseguido un control adecuado con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7,6 y 9.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina o cualquiera de los excipientes. No sirve como sucedáneo de la insulina en pacientes que necesitan insulina. No debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Los comprimidos de Jalra® contienen lactosa por lo que no se recomienda la administración a pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o absorción deficiente de glucosa o galactosa. No se recomienda la utilización en pacientes con enfermedades renal terminal de hemodiálisis ni en pacientes embarazadas o lactando.

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



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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Dosificación.
- Inserto versión 2012-PSB/GLC-0528-s del 24 de febrero 2012.
- Declaración Sucinta versión 2012-PSB/GLC-0528-s del 24 de febrero 2012.

Nuevas Indicaciones: Jalra está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

1. En monoterapia
2. En biterapia
 - Con metformina, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con metformina no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia,
 - Con una sulfonilurea (SU), cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con la SU no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia,
 - Con una tiazolidindiona (TZD), cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con la TZD no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia.
 - con insulina (con o sin metformina), cuando la dieta, el ejercicio y una dosis estable de insulina no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia.
3. En triterapia
 - Con una sulfonilúrea y metformina, cuando la dieta y el ejercicio más la biterapia con tales fármacos no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia.

Jalra también está indicado como biterapia inicial con metformina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Nueva Dosificación: El tratamiento antidiabético debe adaptarse a las necesidades de cada individuo.

La dosis recomendada de Jalra es de 50 o 100 mg al día, tanto en monoterapia como asociado a la metformina, una TZD o la insulina (con o sin metformina).

La dosis recomendada de Jalra es de 100 mg al día en triterapia con metformina y una SU.

La dosis de 50 mg debe administrarse una vez al día, por la mañana. La dosis de 100 mg debe administrarse repartida en dos tomas de 50 mg cada una, por la mañana y por la noche.

En biterapia con una sulfonilúrea, la dosis de vildagliptina recomendada es de 50 mg administrada una vez al día, por la mañana. En esta población de pacientes, la dosis diaria de 100 mg de vildagliptina no resultó más eficaz que la dosis diaria de 50 mg de vildagliptina.

Si es necesario un control glucémico más estricto, además de la dosis máxima recomendada diaria de vildagliptina, puede considerarse la adición de otros antidiabéticos como la metformina, una SU, una TZD o la insulina.

Pacientes con disfunción hepática o renal

Jalra no se recomienda en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de ALT o AST previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior de lo normal (LSN).

No es necesario ajustar la dosis de Jalra en los pacientes con disfunción renal leve. En los pacientes con disfunción renal moderada o grave o con nefropatía terminal, la dosis recomendada de vildagliptina (Jalra) es de 50 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 o 75 años de edad) tratados con Jalra, no se observaron diferencias de eficacia, tolerabilidad o seguridad general con respecto a los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada

Pacientes pediátricos

No se han estudiado los efectos de Jalra en los pacientes menores de 18 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de este medicamento en los pacientes pediátricos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la nuevas indicaciones únicamente como se citan a continuación:

- **Galvus está indicado en monoterapia como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes de tipo 2.**
- **En biterapia con metformina, una sulfonilúrea (SU), una tiazolidindiona (TZD) o con insulina, cuando la dieta, el ejercicio y la**

monoterapia con un antidiabético no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia.

- Galvus también está indicado en asociación con la metformina para el tratamiento inicial de la diabetes de tipo 2 en pacientes que no han conseguido un control adecuado con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7,6 y 9.
- En triterapia con una sulfonilúrea y metformina cuando la dieta y el ejercicio más la biterapia con tales fármacos no permitan conseguir un control adecuado de la glicemia

De igual manera la Sala recomienda aceptar:

Nueva Dosificación: El tratamiento antidiabético debe adaptarse a las necesidades de cada individuo.

La dosis recomendada de Galvus es de 50 o 100 mg al día, tanto en monoterapia como asociado a la metformina, una TZD o la insulina (con o sin metformina).

La dosis recomendada de Galvus es de 100 mg al día en triterapia con metformina y una SU.

La dosis de 50 mg |debe administrarse una vez al día, por la mañana. La dosis de 100 mg debe administrarse repartida en dos tomas de 50 mg cada una, por la mañana y por la noche.

En biterapia con una sulfonilúrea, la dosis de vildagliptina recomendada es de 50 mg administrada una vez al día, por la mañana. En esta población de pacientes, la dosis diaria de 100 mg de vildagliptina no resultó más eficaz que la dosis diaria de 50 mg de vildagliptina.

Si es necesario un control glucémico más estricto, además de la dosis máxima recomendada diaria de vildagliptina, puede considerarse la adición de otros antidiabéticos como la metformina, una SU, una TZD o la insulina.

Pacientes con disfunción hepática o renal

Galvus no se recomienda en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de ALT o AST previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior de lo normal (LSN).

No es necesario ajustar la dosis de Galvus en los pacientes con disfunción renal leve. En los pacientes con disfunción renal moderada o grave o con nefropatía terminal, la dosis recomendada de vildagliptina (Galvus) es de 50 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 o 75 años de edad) tratados con Galvus, no se observaron diferencias de eficacia, tolerabilidad o seguridad general con respecto a los pacientes más

jóvenes. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

No se han estudiado los efectos de Galvus en los pacientes menores de 18 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de este medicamento en los pacientes pediátricos.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir con lo conceptuado y reenviar la documentación para su evaluación

3.3.11. GALVUS® MET 50/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA GALVUS® MET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA GALVUS® MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20003706 / 19998393 / 19998394

Radicado : 12069160 / 12069131

Fecha : 2012/08/22

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene Vildagliptina 50 mg; Metformina Clorhidrato 500 mg.

Cada comprimido recubierto con película contiene Vildagliptina 50 mg; Metformina Clorhidrato 850 mg.

Cada comprimido recubierto con película contiene Vildagliptina 50 mg; Metformina Clorhidrato 1000 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la vildagliptina o el clorhidrato de metformina, o a cualquiera de los excipientes. pacientes con nefropatías o insuficiencia renal (indicada, por ejemplo, por concentraciones séricas de

creatinina > 1.5 mg/dl en varones y > 1.4 mg/dl en mujeres o por una depuración anormal de la creatinina) que también pueden ser consecuencia de un colapso cardiovascular (choque o shock), un infarto agudo de miocardio o una septicemia. Insuficiencia cardiaca congestiva. Cetoacidosis diabética. Debe suspenderse temporalmente el tratamiento con Galvus®Met en los pacientes que vayan a someterse a exámenes radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados, porque dichos medios pueden causar una alteración aguda de la función renal.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Dosificación.
- Inserto versión 2012-PSB/GLC-0530-s de 24 de Febrero de 2012.
- Declaración Sucinta versión 2012-PSB/GLC-0530-s de 24 de Febrero de 2012.

Nuevas Indicaciones: En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

- GalvusMet está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.
- GalvusMet está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.
- Galvus Met está indicado como tratamiento aditivo a la insulina, como complemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la glucemia con una dosis estable de insulina y la monoterapia de metformina.
- Galvus Met también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Nueva Dosificación: Es preciso individualizar el uso del antihiper glucemiante en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en función de la eficacia y la tolerabilidad. Cuando se utilice Galvus Met, no se debe superar la dosis diaria máxima de vildagliptina (100 mg).

La dosis inicial recomendada de Galvus Met debe basarse en la enfermedad del paciente y el tratamiento con vildagliptina o clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento la persona. Galvus Met debe administrarse con alimentos para reducir los efectos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con la vildagliptina en monoterapia

Basándose en las dosis iniciales habituales del clorhidrato de metformina (500 mg dos veces al día o 850 mg una vez al día), se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg de Galvus Met dos veces al día y luego ajustar la dosis de forma gradual después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con el clorhidrato de metformina en monoterapia

Según la dosis de clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg o de 50 mg/850 mg o de 50 mg/1000 mg de Galvus Met dos veces al día.

Dosis inicial para pacientes que cambian su tratamiento con vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados

Según la dosis de vildagliptina o de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg o de 50 mg/850 mg o de 50 mg/1000 mg de Galvus Met.

Dosis inicial para pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético

En los pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg una vez al día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta 50 mg/1000 mg dos veces al día como máximo después de evaluar si la respuesta al tratamiento es suficiente.

Uso en asociación con una sulfonilúrea o con insulina

La dosis de Galvus Met debe proporcionar 50 mg de vildagliptina dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la dosis que se esté administrando en ese momento.

Pacientes con disfunción renal

Galvus Met no debe utilizarse en los pacientes con insuficiencia renal o disfunción renal, es decir, con concentraciones séricas de creatinina $\geq 1,5$ mg/dl (>135 mol/l) en los varones y $\geq 1,4$ mg/dl (>110 mol/l) en las mujeres.

Pacientes con disfunción hepática

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



No se recomienda la administración de Galvus Met a pacientes con signos analíticos o clínicos de disfunción hepática, lo cual incluye a los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST) más de 2,5 veces mayores que el límite superior de lo normal antes del tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

Como el clorhidrato de metformina se elimina por vía renal y la función renal tiende a disminuir con la edad, ésta debe ser objeto de una supervisión regular en los ancianos tratados con Galvus Met. Galvus Met sólo debe administrarse a pacientes de edad avanzada con función renal normal.

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Galvus Met en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en los menores de 18 años de edad.

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

Nuevas Indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

- GalvusMet está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.
- GalvusMet está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.
- Galvus Met también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

La Sala recomienda no aceptar

- Galvus Met está indicado como tratamiento aditivo a la insulina, como complemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la glucemia con una dosis estable de insulina y la monoterapia de metformina.

porque considera que el interesado debe allegar mas evidencia clínica que justifique la adición de insulina a la asociación vildagliptina metformina, por cuanto los estudios presentados no corresponden a la indicación propuesta

Adicionalmente La sala considera que el interesado debe ajustar la dosificación, inserto e información para prescribir según las indicaciones aceptadas y, reenviar la documentación para su evaluación.

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

Expediente : 20011696 / 20005971 / 20005970.
Radicado : 12073331
Fecha : 2012/09/08
Interesado : Merck S.A

Composición:

Cada tableta contiene Vildagliptina 50 mg, Metformina Clorhidrato 500 mg.
Cada tableta contiene Vildagliptina 50 mg, Metformina Clorhidrato 850 mg.
Cada tableta contiene Vildagliptina 50 mg; Metformian Clorhidrato 1000 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la vildagliptina o el clorhidrato de metformina, o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con nefropatías o insuficiencia renal (indicada, por ejemplo, por concentraciones séricas de creatinina > 1.5mg/dl en varones y > 1.4 mg/dl en mujeres o por una depuración anormal de la creatinina) que también pueden ser consecuencia de un colapso cardiovascular (choque o shock), un infarto agudo de miocardio o una septicemia insuficiencia cardiaca congestiva.

Cetoacidosis diabética.

Debe suspenderse temporalmente el tratamiento con Jalra®M en los pacientes que vayan a someterse a exámenes radiológicos que impliquen la

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



administración intravascular de medios de contraste yodados, porque dichos medios pueden causar una alteración aguda de la función renal.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de Dosificación.
- Inserto versión 2012-PSB/GLC-0530-s de 24 Feb de 2012.
- Declaración sucinta versión 2012-PSB/GLC-0530-s de 24 Feb de 2012.

Nuevas Indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

Jalra M está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

Jalra M está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

Jalra M está indicado como tratamiento aditivo a la insulina, como complemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la glucemia con una dosis estable de insulina y la monoterapia de metformina.

Jalra M también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Nueva Dosificación: Es preciso individualizar el uso del antihiper glucemiante en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en función de la eficacia y la tolerabilidad.

Cuando se utilice Jalra M, no se debe superar la dosis diaria máxima de vildagliptina (100 mg).

La dosis inicial recomendada de Jalra M debe basarse en la enfermedad del paciente y el tratamiento con vildagliptina o clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento la persona. Jalra M debe administrarse con alimentos para reducir los efectos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con la vildagliptina en monoterapia Basándose en las dosis iniciales habituales del

clorhidrato de metformina (500 mg dos veces al día o 850 mg una vez al día), se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg / 500 mg de Jalra M dos veces al día y luego ajustar la dosis de forma gradual después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con el clorhidrato de metformina en monoterapia

Según la dosis de clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg o de 50 mg / 850 mg o de 50 mg /1000 mg de Jalra M dos veces al día.

Dosis inicial para pacientes que cambian su tratamiento con vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados Según la dosis de vildagliptina o de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg / 500 mg o de 50 mg /850 mg o de 50 mg / 1000 mg de Jalra M.

Dosis inicial para pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético

En los pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg una vez al día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta 50 mg/1000 mg dos veces al día como máximo después de evaluar si la respuesta al tratamiento es suficiente.

Uso en asociación con una sulfonilúrea o con insulina

La dosis de Jalra M debe proporcionar 50 mg de vildagliptina dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la dosis que se esté administrando en ese momento.

Pacientes con disfunción renal

Jalra M no debe utilizarse en los pacientes con insuficiencia renal o disfunción renal, es decir, con concentraciones séricas de creatinina $\geq 1,5$ mg/dl (>135 mol/l) en los varones y $\geq 1,4$ mg/dl (>110 mol/l) en las mujeres .

Pacientes con disfunción hepática

No se recomienda la administración de Jalra M a pacientes con signos analíticos o clínicos de disfunción hepática, lo cual incluye a los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST) más de 2,5 veces mayores que el límite superior de lo normal antes del tratamiento

Pacientes de edad avanzada

Como el clorhidrato de metformina se elimina por vía renal y la función renal tiende a disminuir con la edad, ésta debe ser objeto de una supervisión regular

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



en los ancianos tratados con Jalra M. Jalra M sólo debe administrarse a pacientes de edad avanzada con función renal normal.

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Jalra M en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en los menores de 18 años de edad.

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

Nuevas Indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

- GalvusMet está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.
- GalvusMet está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.
- Galvus Met también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

La Sala recomienda no aceptar

- Galvus Met está indicado como tratamiento aditivo a la insulina, como complemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la glucemia con una dosis estable de insulina y la monoterapia de metformina.

porque considera que el interesado debe allegar mas evidencia clínica que justifique la adición de insulina a la asociación vildagliptina metformina, por cuanto los estudios presentados no corresponden a la indicación propuesta

Adicionalmente La sala considera que el interesado debe ajustar la dosificación, inserto e información para prescribir según las indicaciones aceptadas y, reenviar la documentación para su evaluación.

**3.3.13. VALCOTE® 250 mg TABLETAS CON CUBIERTA ENTÉRICA
VALCOTE® 500 mg TABLETAS CON CUBIERTA ENTÉRICA**

Expediente : 93689 / 104739.
Radicado : 12068992
Fecha : 2012/08/22
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición:

Cada Tableta con cubierta entérica contiene 250 mg de Divalproato sódico.
Cada Tableta con cubierta entérica contiene 500 mg de Divalproato sódico.

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

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

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

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

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

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- Inserto versión R00/2012.

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



- Información para prescribir versión CCDS00320512 Mayo 2012.

Nuevas Indicaciones:

- Monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.
- Terapia coadyuvante y única en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas y complementariamente en los pacientes con múltiples tipos de crisis que incluyen las crisis de ausencia.
- Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.
- Profilaxis de cefaleas del tipo migraña.

Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:

- El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con enfermedad conocida como Alpers o Alpers-Huttenlocher
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la úrea.

Advertencias y Precauciones:

Hepatotoxicidad

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses.

Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de

hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Debe tenerse precaución al prescribir divalproato sódico a pacientes con enfermedades mitocondriales sospechosas, asociadas con mutaciones en el gen gamma polimerasa del ADN (POLG), debido al riesgo de hepatotoxicidad severa, que puede ser fatal

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte.

Trastornos del ciclo de la úrea

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Comportamiento y pensamientos suicidas

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman FAE para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con FAE se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con FAE y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado.

Interacción con antibióticos Tipo Carbapenem

Los antibióticos tipo Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia.

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis.

Uso en el embarazo

El ácido valproico puede producir efectos teratogénicos, tales como defectos del tubo neural (por ejemplo, espina bífida) en la descendencia de las mujeres que reciben la fármaco durante el embarazo. Por lo tanto, debe considerarse el uso del ácido valproico en las mujeres de edad reproductiva potencial, sólo después de que haber discutido plenamente los riesgos con la paciente y de sopesar los beneficios potenciales del tratamiento.

Se han reportado otras anomalías congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que implican diversos sistemas corporales), compatibles e incompatibles con la vida.

Existen reportes de retraso del desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro del autismo en la descendencia de las mujeres expuestas al ácido valproico durante el embarazo.

Los pacientes que toman valproato pueden desarrollar anomalías de la coagulación.

Si el valproato se utiliza en el embarazo, los parámetros de la coagulación deben vigilarse cuidadosamente.

Se ha reportado insuficiencia hepática, resultando en la muerte de un recién nacido y de un niño, tras el uso del valproato durante el embarazo.

Se han recibido informes de hipoglucemia en recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo.

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia en asociación con la terapia del valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de función hepática normal.

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola. Si aumenta el nivel de amoníaco debe suspenderse la terapia con valproato.

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola

Hipotermia

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

La ideación suicida puede ser la manifestación de ciertos trastornos psiquiátricos pre-existentes y puede persistir hasta la remisión significativa de los síntomas presentados. La supervisión cercana de los pacientes en alto riesgo debe acompañar la terapia inicial del fármaco.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere.

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos.

Información para los pacientes

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y cuidadores de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Uso pediátrico

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único.

Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de 2 años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que recibieron fármacos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para lograr las concentraciones totales propuestas y las concentraciones del ácido valproico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las

concentraciones del ácido valproico en niños, debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

La seguridad y efectividad del divalproato sódico para el tratamiento de la manía aguda, no ha sido estudiado en personas menores de 18 años.

La seguridad y efectividad del divalproato sódico para la profilaxis de migrañas, no ha sido estudiado en personas menores de 16 años.

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

- La modificación de Indicaciones.
- La modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- El Inserto versión R00/2012.
- La Información para prescribir versión CCDS00320512 Mayo 2012.

Nuevas Indicaciones:

- Monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.
- Terapia coadyuvante y única en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas y complementariamente en los pacientes con múltiples tipos de crisis que incluyen las crisis de ausencia.
- Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.
- Profilaxis de cefaleas del tipo migraña.

Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:

- El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con enfermedad conocida como Alpers o Alpers-Huttenlocher
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la úrea.

Advertencias y Precauciones:

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



Hepatotoxicidad

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses.

Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Debe tenerse precaución al prescribir divalproato sódico a pacientes con enfermedades mitocondriales sospechosas, asociadas con mutaciones en el gen gamma polimerasa del ADN (POLG), debido al riesgo de hepatotoxicidad severa, que puede ser fatal

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte.

Trastornos del ciclo de la úrea

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del

ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Comportamiento y pensamientos suicidas

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman FAE para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con FAE se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con FAE y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado.

Interacción con antibióticos Tipo Carbapenem

Los antibióticos tipo Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia.

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis.

Uso en el embarazo

El ácido valproico puede producir efectos teratogénicos, tales como defectos del tubo neural (por ejemplo, espina bífida) en la descendencia de las mujeres que reciben la fármaco durante el embarazo. Por lo tanto, debe considerarse el uso del ácido valproico en las mujeres de edad reproductiva potencial, sólo después de que haber discutido plenamente los riesgos con la paciente y de sopesar los beneficios potenciales del tratamiento.

Se han reportado otras anomalías congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que implican diversos sistemas corporales), compatibles e incompatibles con la vida.

Existen reportes de retraso del desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro del autismo en la descendencia de las mujeres expuestas al ácido valproico durante el embarazo.

Los pacientes que toman valproato pueden desarrollar anomalías de la coagulación.

Si el valproato se utiliza en el embarazo, los parámetros de la coagulación deben vigilarse cuidadosamente.

Se ha reportado insuficiencia hepática, resultando en la muerte de un recién nacido y de un niño, tras el uso del valproato durante el embarazo.

Se han recibido informes de hipoglucemia en recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo.

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia en asociación con la terapia del valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de función hepática normal.

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola. Si aumenta el nivel de amoníaco debe suspenderse la terapia con valproato.

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola

Hipotermia

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

La ideación suicida puede ser la manifestación de ciertos trastornos psiquiátricos pre-existentes y puede persistir hasta la remisión significativa de los síntomas presentados. La supervisión cercana de los pacientes en alto riesgo debe acompañar la terapia inicial del fármaco.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere.

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos.

Información para los pacientes

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y cuidadores de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Uso pediátrico

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único.

Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de 2 años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que recibieron fármacos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para lograr las concentraciones totales propuestas y las concentraciones del ácido valproico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valproico en niños, debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

La seguridad y efectividad del divalproato sódico para el tratamiento de la manía aguda, no ha sido estudiado en personas menores de 18 años.

La seguridad y efectividad del divalproato sódico para la profilaxis de migrañas, no ha sido estudiado en personas menores de 16 años.

3.3.14. VALCOTE 125 mg GRÁNULOS RECUBIERTOS EN CÁPSULAS

Expediente : 41190

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



Radicado : 12068997
Fecha : 2012/08/22
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula con gránulos recubiertos contiene 125 mg de Divalproato Sódico

Forma farmacéutica: Cápsula con cubierta entérica

Indicaciones: Epilepsia del tipo pequeño mal.

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

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

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

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- Inserto versión R00/2012.
- Información para prescribir versión CCDS: 02470512 Mayo 2012.

Nuevas Indicaciones: Monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.

Monoterapia o como terapia coadyuvante, en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas y complementariamente en pacientes con múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia.

Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:

Contraindicaciones:

- El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con enfermedad conocida como Alpers o Alpers-Huttenlocher
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la úrea.

Advertencias y Precauciones:

Hepatotoxicidad

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses.

Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Debe tenerse precaución al prescribir divalproato sódico a pacientes con enfermedades mitocondriales sospechosas, asociadas con mutaciones en el

gen gamma polimerasa del ADN (POLG), debido al riesgo de hepatotoxicidad severa, que puede ser fatal

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte.

Trastornos del ciclo de la úrea

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Comportamiento y pensamientos suicidas

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman FAE para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con FAE se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con FAE y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado.

Interacción con antibióticos tipo Carbapenem

Los antibióticos tipo Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis.

Uso en el embarazo

El ácido valproico puede producir efectos teratogénicos, tales como defectos del tubo neural (por ejemplo, espina bífida) en la descendencia de las mujeres que reciben la fármaco durante el embarazo

Por lo tanto, debe considerarse el uso del ácido valproico en las mujeres de edad reproductiva potencial, sólo después de que haber discutido plenamente los riesgos con la paciente y de sopesar los beneficios potenciales del tratamiento.

Se han reportado otras anomalías congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que implican diversos sistemas corporales), compatibles e incompatibles con la vida.

Existen reportes de retraso del desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro del autismo en la descendencia de las mujeres expuestas al ácido valproico durante el embarazo.

Los pacientes que toman valproato pueden desarrollar anomalías de la coagulación.

Si el valproato se utiliza en el embarazo, los parámetros de la coagulación deben vigilarse cuidadosamente.

Se ha reportado insuficiencia hepática, resultando en la muerte de un recién nacido y de un niño, tras el uso del valproato durante el embarazo.

Se han recibido informes de hipoglucemia en recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo.

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia en asociación con la terapia del valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de función hepática normal.

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola. Si aumenta el nivel de amoníaco debe suspenderse la terapia con valproato.

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola

Hipotermia.

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

La ideación suicida puede ser la manifestación de ciertos trastornos psiquiátricos pre-existentes y puede persistir hasta la remisión significativa de los síntomas presentados. La supervisión cercana de los pacientes en alto riesgo debe acompañar la terapia inicial del fármaco.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere.

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos.

Información para los pacientes

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y cuidadores de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Uso pediátrico

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valproico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

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

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.**
- **Inserto versión R00/2012.**

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



- **Información para prescribir versión CCDS: 02470512 Mayo 2012.**

Nuevas Indicaciones: Monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.

Monoterapia o como terapia coadyuvante, en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas y complementariamente en pacientes con múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia.

Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:

Contraindicaciones:

- **El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa**
- **El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con enfermedad conocida como Alpers o Alpers-Huttenlocher**
- **El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.**
- **El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la úrea.**

Advertencias y Precauciones:

Hepatotoxicidad

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses.

Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo

de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Debe tenerse precaución al prescribir divalproato sódico a pacientes con enfermedades mitocondriales sospechosas, asociadas con mutaciones en el gen gamma polimerasa del ADN (POLG), debido al riesgo de hepatotoxicidad severa, que puede ser fatal

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte.

Trastornos del ciclo de la úrea

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Comportamiento y pensamientos suicidas

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman FAE para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con FAE se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con FAE y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado.

Interacción con antibióticos tipo Carbapenem

Los antibióticos tipo Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las

reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis.

Uso en el embarazo

El ácido valproico puede producir efectos teratogénicos, tales como defectos del tubo neural (por ejemplo, espina bífida) en la descendencia de las mujeres que reciben la fármaco durante el embarazo

Por lo tanto, debe considerarse el uso del ácido valproico en las mujeres de edad reproductiva potencial, sólo después de que haber discutido plenamente los riesgos con la paciente y de sopesar los beneficios potenciales del tratamiento.

Se han reportado otras anomalías congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que implican diversos sistemas corporales), compatibles e incompatibles con la vida.

Existen reportes de retraso del desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro del autismo en la descendencia de las mujeres expuestas al ácido valproico durante el embarazo.

Los pacientes que toman valproato pueden desarrollar anomalías de la coagulación.

Si el valproato se utiliza en el embarazo, los parámetros de la coagulación deben vigilarse cuidadosamente.

Se ha reportado insuficiencia hepática, resultando en la muerte de un recién nacido y de un niño, tras el uso del valproato durante el embarazo.

Se han recibido informes de hipoglucemia en recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo.

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia en asociación con la terapia del valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de función hepática normal.

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola. Si aumenta el nivel de amoníaco debe suspenderse la terapia con valproato.

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola

Hipotermia.

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

La ideación suicida puede ser la manifestación de ciertos trastornos psiquiátricos pre-existentes y puede persistir hasta la remisión significativa de los síntomas presentados. La supervisión cercana de los pacientes en alto riesgo debe acompañar la terapia inicial del fármaco.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere.

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos.

Información para los pacientes

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y cuidadores de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Uso pediátrico

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valproico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

**3.3.15. GLIVEC® 100 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR
GLIVEC® 400 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR.**

Expediente : 19939440 / 19939438.
Radicado : 12069154
Fecha : 2012/08/22
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada comprimido contiene 100 mg de Imatinib (en forma de mesilato).

Cada comprimido contiene 400 mg de Imatinib (en forma de mesilato).

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones:

Adultos y pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC) recién diagnosticada.

Adultos y pacientes pediátricos con (LMC) en crisis blástica, en fase acelerada, o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón alfa.

Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada con positividad del cromosoma filadelfia (LLA PH+), integrado a la quimioterapia.

Pacientes adultos con LLA PH+ recidivante al tratamiento, en monoterapia.

Pacientes adultos con síndrome mielodisplásico - trastornos mieloproliferativos (SMD/TMP) asociados con reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).

Pacientes adultos con mastocitosis sistemática (MS) sin mutación D8116V de C-kit o con estado mutacional desconocido de C-KIT.

Pacientes adultos con síndrome de hipereosinofílico (SHE) o leucemia eosinofílica crónica (LEC).

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



Pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) de carácter irresecable o metastásico.

Pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) de carácter irresecable, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, insuficiencia hepática, embarazo y lactancia. Administrar con precaución en pacientes que reciben concomitantemente ketoconazol y simvastatina.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Grupo Etario.
- Inserto versión Referencia No. 2011-PSB/GLC-0531-s de fecha 13 de Abril de 2012.
- Declaración Sucinta Referencia No. 2011-PSB/GLC-0531-s de fecha 13 de Abril de 2012.
- Información para prescribir Referencia No. 2011-PSB/GLC-0531-s de fecha 13 de Abril de 2012.
- Reclasificación de reacción adversa:

Reclasificación de reacción adversa:

Tabla 3: REACCIONES ADVERSAS DE REPORTES POST-COMERCIALIZACIÓN:

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo

Raro: Necrosis avascular u osteonecrosis de la cadera, rabdomiólisis o miopatía.

De frecuencia desconocida:

Retraso del crecimiento infantil.

Farmacología Clínica

Farmacocinética en niños

Al igual que en adultos, el Imatinib se absorbió rápidamente tras la administración oral a pacientes pediátricos en los ensayos de fase I y II.

La administración de dosis de 260 y de 340 mg/m² a niños permitió lograr la misma exposición que se alcanza con las dosis de 400 mg y 600 mg en los adultos, respectivamente. La comparación de los AUC₍₀₋₂₄₎ de los días 8 y 1 a la dosis de 340 mg/m² reveló una acumulación de fármaco 1,7 veces mayor tras la administración diaria repetida.

Un análisis farmacocinético poblacional conjunto efectuado en pacientes pediátricos aquejados de trastornos hemáticos (LMC, LLA Ph+ y otras anomalías tratadas con

Imatinib) demostró que la depuración de Imatinib aumenta a medida que aumenta la superficie corporal (SC). Después de realizar la corrección necesaria debido al efecto de la SC, otros datos personales, como la edad, el peso corporal y el índice de masa corporal, no ejercieron efectos clínicamente significativos sobre la exposición al Imatinib. El análisis confirmó que la exposición al Imatinib en los pacientes pediátricos que recibieron 260 mg/m² una vez al día (sin superar los 400 mg una vez al día) o 340 mg/m² una vez al día (sin superar los 600 mg una vez al día) era similar a la de los pacientes adultos tratados con 400 o 600 mg de Imatinib una vez al día.

Información adicional para Estudios clínicos en la LLA Ph+:

Pacientes pediátricos: En el estudio I2301 de fase III, sin enmascaramiento, multicéntrico, en cohortes secuenciales y no aleatorizado, un total de 93 pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes (entre los que había 4 pacientes de entre 18 y 22 años de edad) con LLA Ph+ recibieron tratamiento con Glivec (340 mg/m²/día) asociado a una quimioterapia intensa después de una terapia de inducción. Glivec se administró de forma intermitente en las cohortes 1 a 5 aumentando progresivamente la duración y empezando la administración del tratamiento con Glivec cada vez más temprano de una cohorte a otra; la cohorte 1 recibió el tratamiento menos intenso y la cohorte 5 el de mayor intensidad de Glivec (mayor duración en días con administración diaria continua de Glivec durante los primeros ciclos de quimioterapia). En los pacientes de la cohorte 5 (n=50), la exposición diaria continua a Glivec a principios del ciclo terapéutico en asociación con quimioterapia mejoró la supervivencia sin progresión a los 4 años en comparación con los grupos de referencia históricos (n=120) que recibieron quimioterapia convencional sin Glivec (69,6% frente a 31,6%, respectivamente). La supervivencia general a los 4 años estimada en la cohorte 5 de pacientes fue de 83,6% frente al 44,8% en los grupos de comparación históricos.

Nuevas Indicaciones: Glivec está indicado para el:

- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia mielógena crónica recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (LMC Ph+).
- Pacientes adultos y pediátricos con LMC en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón α .
- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfocítica aguda recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (LLA Ph+), integrado en la quimioterapia**
- Adultos con LLA Ph+ recidivante o resistente al tratamiento, en monoterapia.
- Tratamiento de los pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos o trastornos mieloproliferativos (SMD/TMP) asociados con reordenamientos

del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de los trombocitos (PDGFR).

- Tratamiento de los pacientes adultos con mastocitosis sistémica (MS) sin la mutación D816V de c-Kit o con estado mutacional desconocido de c-Kit.
- Tratamiento de los pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) o leucemia eosinofílica crónica (LEC).
- Tratamiento de los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) de carácter irresecable o metastásico asociados a Kit (CD117), es decir, con TEGI Kit+.
- Tratamiento adyuvante de los pacientes adultos en los que se ha practicado la resección del TEGI Kit+.
- Tratamiento de los pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) de carácter irresecable, recidivante o metastásico.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Precauciones y Advertencias:

Pacientes con cardiopatía o insuficiencia renal

Se debe supervisar de cerca a los pacientes con cardiopatía, factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal. Los que presenten signos o síntomas característicos de insuficiencia cardíaca o renal deben ser objeto de una evaluación y recibir tratamiento.

En los pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) e infiltración oculta de células del SHE en el miocardio, al inicio del tratamiento con Glivec se han observado casos esporádicos de choque cardíaco o disfunción del ventrículo izquierdo que guardaban relación con la desgranulación de dichas células. Esta reacción puede revertir si se administran corticoesteroides sistémicos, se adoptan medidas de apoyo circulatorio y se suspende momentáneamente la administración de Glivec. Los trastornos mielodisplásicos o mieloproliferativos y la mastocitosis sistémica pueden asociarse a las concentraciones elevadas de eosinófilos. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de efectuar un ecocardiograma y determinar las concentraciones séricas de troponina en los pacientes con SHE/LEC y en los pacientes con SMD/TMP o MS asociados a las concentraciones elevadas de eosinófilos. Si alguno evidencia anomalías, debe considerarse el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (de 1 a 2 mg/kg) durante una o dos semanas al principio del tratamiento con Glivec.

NOTA: Las demás contraindicaciones, precauciones y advertencias permanecen inalteradas e iguales a las incluidas en el inserto de fecha de distribución 14-07-2011, aprobada mediante Acta No. 01 – Numeral 3.13.13 del 30 de Enero de 2012.

Nueva dosificación:
Poblaciones especiales

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



Niños

No hay antecedentes de uso de Glivec en menores de 2 años de edad con LMC o en menores de 1 año de edad con LLA Ph+. Se tienen escasos antecedentes o ningún antecedente de uso de Glivec en otras indicaciones.

La posología pediátrica se basa en la superficie corporal (mg/m^2). En los niños con LLA Ph+ o LMC en fase crónica o en fase avanzada se recomienda la dosis diaria de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ (no debe sobrepasarse la dosis total de 600 mg diarios). En la LMC y la LLA Ph+, el tratamiento puede administrarse en una sola toma diaria. Alternativamente, en la LMC cabe la posibilidad de repartir la dosis diaria en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche.

Nuevo Grupo Etario: Poblaciones especiales

Niños

No hay antecedentes de uso de Glivec en menores de 2 años de edad con LMC o en menores de 1 año de edad con LLA Ph+. Se tienen escasos antecedentes o ningún antecedente de uso de Glivec en otras indicaciones.

La posología pediátrica se basa en la superficie corporal (mg/m^2). En los niños con LLA Ph+ o LMC en fase crónica o en fase avanzada se recomienda la dosis diaria de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ (no debe sobrepasarse la dosis total de 600 mg diarios). En la LMC y la LLA Ph+, el tratamiento puede administrarse en una sola toma diaria. Alternativamente, en la LMC cabe la posibilidad de repartir la dosis diaria en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche.

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

- La modificación de Indicaciones.
- La modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- La modificación de Dosificación.
- La modificación de Grupo Etario.
- El Inserto versión Referencia No. 2011-PSB/GLC-0531-s de fecha 13 de Abril de 2012.
- La Declaración Sucinta Referencia No. 2011-PSB/GLC-0531-s de fecha 13 de Abril de 2012.
- La Información para prescribir Referencia No. 2011-PSB/GLC-0531-s de fecha 13 de Abril de 2012.
- La reclasificación de reacción adversa:

Reclasificación de reacción adversa:

Tabla 3: REACCIONES ADVERSAS DE REPORTES POST-COMERCIALIZACIÓN:

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo

Raro: Necrosis avascular u osteonecrosis de la cadera, rabdomiólisis o miopatía.

De frecuencia desconocida:

Retraso del crecimiento infantil.

Farmacología Clínica

Farmacocinética en niños

Al igual que en adultos, el Imatinib se absorbió rápidamente tras la administración oral a pacientes pediátricos en los ensayos de fase I y II.

La administración de dosis de 260 y de 340 mg/m² a niños permitió lograr la misma exposición que se alcanza con las dosis de 400 mg y 600 mg en los adultos, respectivamente. La comparación de los AUC₍₀₋₂₄₎ de los días 8 y 1 a la dosis de 340 mg/m² reveló una acumulación de fármaco 1,7 veces mayor tras la administración diaria repetida.

Un análisis farmacocinético poblacional conjunto efectuado en pacientes pediátricos aquejados de trastornos hemáticos (LMC, LLA Ph+ y otras anomalías tratadas con Imatinib) demostró que la depuración de Imatinib aumenta a medida que aumenta la superficie corporal (SC). Después de realizar la corrección necesaria debido al efecto de la SC, otros datos personales, como la edad, el peso corporal y el índice de masa corporal, no ejercieron efectos clínicamente significativos sobre la exposición al Imatinib. El análisis confirmó que la exposición al Imatinib en los pacientes pediátricos que recibieron 260 mg/m² una vez al día (sin superar los 400 mg una vez al día) o 340 mg/m² una vez al día (sin superar los 600 mg una vez al día) era similar a la de los pacientes adultos tratados con 400 o 600 mg de Imatinib una vez al día.

Información adicional para Estudios clínicos en la LLA Ph+:

Pacientes pediátricos: En el estudio I2301 de fase III, sin enmascaramiento, multicéntrico, en cohortes secuenciales y no aleatorizado, un total de 93 pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes (entre los que había 4 pacientes de entre 18 y 22 años de edad) con LLA Ph+ recibieron tratamiento con Glivec (340 mg/m²/día) asociado a una quimioterapia intensa después de una terapia de inducción. Glivec se administró de forma intermitente en las cohortes 1 a 5 aumentando progresivamente la duración y empezando la administración del tratamiento con Glivec cada vez más temprano de una cohorte a otra; la cohorte 1 recibió el tratamiento menos intenso y la cohorte 5 el de mayor intensidad de Glivec (mayor duración en días con administración diaria continua de Glivec durante los primeros ciclos de quimioterapia). En los pacientes de la cohorte 5 (n=50), la exposición diaria continua a Glivec a principios del ciclo terapéutico en asociación con quimioterapia mejoró la supervivencia sin progresión a los 4 años en comparación con los grupos de referencia históricos (n=120) que recibieron quimioterapia convencional sin Glivec (69,6% frente a 31,6%, respectivamente). La supervivencia general a los

4 años estimada en la cohorte 5 de pacientes fue de 83,6% frente al 44,8% en los grupos de comparación históricos.

Nuevas Indicaciones: Glivec está indicado para el:

- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia mielógena crónica recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (LMC Ph+).
- Pacientes adultos y pediátricos con LMC en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón α .
- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfocítica aguda recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (LLA Ph+), integrado en la quimioterapia**
- Adultos con LLA Ph+ recidivante o resistente al tratamiento, en monoterapia.
- Tratamiento de los pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos o trastornos mieloproliferativos (SMD/TMP) asociados con reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de los trombocitos (PDGFR).
- Tratamiento de los pacientes adultos con mastocitosis sistémica (MS) sin la mutación D816V de c-Kit o con estado mutacional desconocido de c- Kit.
- Tratamiento de los pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) o leucemia eosinofílica crónica (LEC).
- Tratamiento de los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) de carácter irresecable o metastásico asociados a Kit (CD117), es decir, con TEGI Kit+.
- Tratamiento adyuvante de los pacientes adultos en los que se ha practicado la resección del TEGI Kit+.
- Tratamiento de los pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) de carácter irresecable, recidivante o metastásico.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Precauciones y Advertencias:

Pacientes con cardiopatía o insuficiencia renal

Se debe supervisar de cerca a los pacientes con cardiopatía, factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal. Los que presenten signos o síntomas característicos de insuficiencia cardíaca o renal deben ser objeto de una evaluación y recibir tratamiento.

En los pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) e infiltración oculta de células del SHE en el miocardio, al inicio del tratamiento con

Glivec se han observado casos esporádicos de choque cardíogeno o disfunción del ventrículo izquierdo que guardaban relación con la desgranulación de dichas células. Esta reacción puede revertir si se administran corticoesteroides sistémicos, se adoptan medidas de apoyo circulatorio y se suspende momentáneamente la administración de Glivec. Los trastornos mielodisplásicos o mieloproliferativos y la mastocitosis sistémica pueden asociarse a las concentraciones elevadas de eosinófilos. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de efectuar un ecocardiograma y determinar las concentraciones séricas de troponina en los pacientes con SHE/LEC y en los pacientes con SMD/TMP o MS asociados a las concentraciones elevadas de eosinófilos. Si alguno evidencia anomalías, debe considerarse el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (de 1 a 2 mg/kg) durante una o dos semanas al principio del tratamiento con Glivec.

NOTA: Las demás contraindicaciones, precauciones y advertencias permanecen inalteradas e iguales a las incluidas en el inserto de fecha de distribución 14-07-2011, aprobada mediante Acta No. 01 – Numeral 3.13.13 del 30 de Enero de 2012.

Nueva dosificación: Poblaciones especiales

Niños

No hay antecedentes de uso de Glivec en menores de 2 años de edad con LMC o en menores de 1 año de edad con LLA Ph+. Se tienen escasos antecedentes o ningún antecedente de uso de Glivec en otras indicaciones.

La posología pediátrica se basa en la superficie corporal (mg/m^2). En los niños con LLA Ph+ o LMC en fase crónica o en fase avanzada se recomienda la dosis diaria de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ (no debe sobrepasarse la dosis total de 600 mg diarios). En la LMC y la LLA Ph+, el tratamiento puede administrarse en una sola toma diaria. Alternativamente, en la LMC cabe la posibilidad de repartir la dosis diaria en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche.

Nuevo Grupo Etario: Poblaciones especiales

Niños

No hay antecedentes de uso de Glivec en menores de 2 años de edad con LMC o en menores de 1 año de edad con LLA Ph+. Se tienen escasos antecedentes o ningún antecedente de uso de Glivec en otras indicaciones.

La posología pediátrica se basa en la superficie corporal (mg/m^2). En los niños con LLA Ph+ o LMC en fase crónica o en fase avanzada se

recomienda la dosis diaria de 340 mg/m² (no debe sobrepasarse la dosis total de 600 mg diarios). En la LMC y la LLA Ph+, el tratamiento puede administrarse en una sola toma diaria. Alternativamente, en la LMC cabe la posibilidad de repartir la dosis diaria en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche.

**3.3.16. DEPAKENE® JARABE
DEPAKENE® CÁPSULAS**

Expediente : 40284 / 40407
Radicado : 12069000
Fecha : 2012/08/22
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición:

Cada 5 mL de jarabe contiene 250 mg de ácido valproico.
Cada Cápsula blanda contiene 250 mg de ácido valproico.

Forma farmacéutica: Jarabe, Cápsulas.

Indicaciones: Epilepsia del tipo pequeño mal.

Contraindicaciones: Hepatopatías, embarazo y lactancia. El paciente debe someterse a evaluaciones hematológicas periódicas. Puede producir somnolencia y potenciar depresores del sistema nervioso central.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- Información para prescribir versión CCDS: 00210512 Mayo 2012.

Nuevas Indicaciones: Como monoterapia y como terapia coadyuvante en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que ocurren aisladas o asociadas con otros tipos de crisis.

Para uso como terapia única o coadyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas y de forma complementaria en pacientes con crisis de múltiples tipos, que incluyen las crisis de ausencia.

Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:

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



Contraindicaciones

- El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con enfermedad conocida como Alpers o Alpers-Huttenlocher
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la úrea.

Advertencias y Precauciones:

Hepatotoxicidad

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses.

Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Debe tenerse precaución al prescribir divalproato sódico a pacientes con enfermedades mitocondriales sospechosas, asociadas con mutaciones en el

gen gamma polimerasa del ADN (POLG), debido al riesgo de hepatotoxicidad severa, que puede ser fatal

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte.

Trastornos del ciclo de la úrea

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la úrea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Comportamiento y pensamientos suicidas

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman FAE para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con FAE se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con FAE y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado.

Interacción con antibióticos tipo Carbapenem

Los antibióticos tipo Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis.

Uso en el embarazo

El ácido valproico puede producir efectos teratogénicos, tales como defectos del tubo neural (por ejemplo, espina bífida) en la descendencia de las mujeres que reciben la fármaco durante el embarazo

Por lo tanto, debe considerarse el uso del ácido valproico en las mujeres de edad reproductiva potencial, sólo después de que haber discutido plenamente los riesgos con la paciente y de sopesar los beneficios potenciales del tratamiento.

Se han reportado otras anomalías congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que implican diversos sistemas corporales), compatibles e incompatibles con la vida.

Existen reportes de retraso del desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro del autismo en la descendencia de las mujeres expuestas al ácido valproico durante el embarazo.

Los pacientes que toman valproato pueden desarrollar anomalías de la coagulación.

Si el valproato se utiliza en el embarazo, los parámetros de la coagulación deben vigilarse cuidadosamente.

Se ha reportado insuficiencia hepática, resultando en la muerte de un recién nacido y de un niño, tras el uso del valproato durante el embarazo.

Se han recibido informes de hipoglucemia en recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo.

Hiperamonemia:

Se ha reportado hiperamonemia en asociación con la terapia del valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de función hepática normal.

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola. Si aumenta el nivel de amoníaco debe suspenderse la terapia con valproato.

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola

Hipotermia:

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

La ideación suicida puede ser la manifestación de ciertos trastornos psiquiátricos pre-existentes y puede persistir hasta la remisión significativa de los síntomas presentados. La supervisión cercana de los pacientes en alto riesgo debe acompañar la terapia inicial del fármaco.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere.

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos.

Información para los pacientes:

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y cuidadores de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Uso pediátrico:

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valproico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

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

- La modificación de Indicaciones.
- La modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- La Información para prescribir versión CCDS: 00210512 Mayo 2012.

Nuevas Indicaciones: Como monoterapia y como terapia coadyuvante en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que ocurren aisladas o asociadas con otros tipos de crisis.

Para uso como terapia única o coadyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas y de forma complementaria en pacientes con crisis de múltiples tipos, que incluyen las crisis de ausencia.

Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:

Contraindicaciones

- El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con enfermedad conocida como Alpers o Alpers-Huttenlocher
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la úrea.

Advertencias y Precauciones:

Hepatotoxicidad

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses.

Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis severos acompañados

de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Debe tenerse precaución al prescribir divalproato sódico a pacientes con enfermedades mitocondriales sospechosas, asociadas con mutaciones en el gen gamma polimerasa del ADN (POLG), debido al riesgo de hepatotoxicidad severa, que puede ser fatal

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte.

Trastornos del ciclo de la úrea

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la úrea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Comportamiento y pensamientos suicidas

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman FAE para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con FAE se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con FAE y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado.

Interacción con antibióticos tipo Carbapenem

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



Los antibióticos tipo Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis.

Uso en el embarazo

El ácido valproico puede producir efectos teratogénicos, tales como defectos del tubo neural (por ejemplo, espina bífida) en la descendencia de las mujeres que reciben la fármaco durante el embarazo

Por lo tanto, debe considerarse el uso del ácido valproico en las mujeres de edad reproductiva potencial, sólo después de que haber discutido plenamente los riesgos con la paciente y de sopesar los beneficios potenciales del tratamiento.

Se han reportado otras anomalías congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que implican diversos sistemas corporales), compatibles e incompatibles con la vida.

Existen reportes de retraso del desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro del autismo en la descendencia de las mujeres expuestas al ácido valproico durante el embarazo.

Los pacientes que toman valproato pueden desarrollar anomalías de la coagulación.

Si el valproato se utiliza en el embarazo, los parámetros de la coagulación deben vigilarse cuidadosamente.

Se ha reportado insuficiencia hepática, resultando en la muerte de un recién nacido y de un niño, tras el uso del valproato durante el embarazo.

Se han recibido informes de hipoglucemia en recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo.

Hiperamonemia:

Se ha reportado hiperamonemia en asociación con la terapia del valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de función hepática normal.

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola. Si aumenta el nivel de amoníaco debe suspenderse la terapia con valproato.

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en pacientes que han tolerado el fármaco por sí sola

Hipotermia:

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a <35°C (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

La ideación suicida puede ser la manifestación de ciertos trastornos psiquiátricos pre-existentes y puede persistir hasta la remisión significativa de los síntomas presentados. La supervisión cercana de los pacientes en alto riesgo debe acompañar la terapia inicial del fármaco.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere.

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos.

Información para los pacientes:

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y cuidadores de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Uso pediátrico:

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valproico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

3.3.17. PREVENAR® VACUNA CONJUGADA NEUMOCÓCICA, 13 VALENTE (DIFTERIA CRM 197 PROTEÍNA)

Expediente : 20011362
Radicado : 2012098857
Fecha : 2012/08/23
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 0,5 mL de suspensión inyectable contiene 2,2 µg de polisacáridos de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F. 4.4 µg del serotipo 6B; 32 µg de proteína transportadora CMR 197.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada para la prevención en lactantes y niños de 2 meses a cinco años de edad de la

enfermedad invasiva, neumonía y otitis media causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*. En adultos de 50 o más años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida neumonía invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico.

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

- Cambio en el grupo etáreo (Expansión para la edad para la Indicación en pediatría).
- Inserto versión V. 11.0. julio 12/2012
- Información para prescribir V. 11.0. julio 12/2012.

Nuevas Indicaciones: La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada para la prevención en lactantes, niños y adolescentes de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

En adultos de 50 o más años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se acepta la modificación de indicaciones quedando así:

“Se debe administrar una dosis de vacuna conjugada de 13 valencias PCV13 en niños y adolescentes (9-17 años) que hayan recibido cinco años antes, la vacuna conjugada o que no hayan recibido previamente ninguna de las vacunas, siempre que exista riesgo elevado para enfermedad neumocócica invasiva; por ejemplo, por anemia de células falciformes, inmunocompromiso, VIH, implante coclear, fístulas de líquido cefalorraquídeo, etc. (IIB)”

Así mismo la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir y el inserto con lo conceptualizado y, reenviar la documentación para su evaluación

3.3.18. GADOVIST® 1.0 MMOL/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20021045
Radicado : 2012099264
Fecha : 2012/08/24
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada mL contiene 1.0 mmol de gadobutrol (equivalentes a 604.72 mg de gadobutrol)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Medio de contraste para ser utilizado en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años. Realce de 1 contraste en la resonancia magnética (RM) craneal y espinal. RM realizada con contraste de otras regiones corporales: Hígado, riñón. Realce del contraste en la angiografía por resonancia magnética (ARM).

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. No debe utilizarse en pacientes con antecedentes de reacciones adversas o alérgicas a otros quelatos de gadolinio. Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal severa advertencias y precauciones especiales de empleo: estados marcados de excitación, ansiedad y dolor pueden aumentar el riesgo de efectos adversos o intensificar las reacciones relacionadas con el medio de contraste. Hipersensibilidad. Alteración de la función renal. Trastornos convulsivos.

Posología: La dosificación depende de la indicación. Una inyección intravenosa única de 0.1 mmol de Gadovist por kg de peso corporal (equivalente a 0.1 ml de Gadovist por kg de peso corporal) es generalmente suficiente. Puede administrarse como máximo, una cantidad de 0.3 mmol de Gadovist por kg de peso corporal (equivalente a 0.3 ml de Gadovist por kg de peso corporal).

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

- Modificación de Indicaciones.
- Inseto versión CCDS 18, 12 Junio de 2012 Rev. 10 Agosto 2012.
- Información para prescribir CCDS 18, 12 Junio de 2012.

Nuevas Indicaciones: Medio de contraste para ser utilizado en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años para el realce de contraste en la imagen por resonancia magnética (IRM) de cuerpo entero incluyendo:

- Realce del contraste en la RM craneal y espinal
- Realce del contraste en la RM de la cabeza y región nugal
- Realce del contraste en la RM de la cavidad torácica
- Realce del contraste en la RM de la mama
- Realce del contraste en la RM del abdomen (p. ej., páncreas, hígado y bazo)
- Realce del contraste en la RM de la pelvis (p. ej., próstata, vejiga y útero)
- Realce del contraste en la RM del espacio retroperitoneal (p. ej., riñón)
- Realce del contraste en la RM de las extremidades y del aparato locomotor
- Realce del contraste en la angiografía por resonancia magnética (ARM)
- Realce del contraste en la RM cardiaca, incluyendo la evaluación de la perfusión miocárdica bajo condiciones de estrés farmacológico y diagnóstico de viabilidad ("captación tardía").

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

- La modificación de Indicaciones.
- El Inserto versión CCDS 18, 12 Junio de 2012 Rev. 10 Agosto 2012.
- La Información para prescribir CCDS 18, 12 Junio de 2012.

Nuevas Indicaciones: Medio de contraste para ser utilizado en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años para el realce de contraste en la imagen por resonancia magnética (IRM) de cuerpo entero incluyendo:

- Realce del contraste en la RM craneal y espinal
- Realce del contraste en la RM de la cabeza y región nugal
- Realce del contraste en la RM de la cavidad torácica
- Realce del contraste en la RM de la mama
- Realce del contraste en la RM del abdomen (p. ej., páncreas, hígado y bazo)
- Realce del contraste en la RM de la pelvis (p. ej., próstata, vejiga y útero)
- Realce del contraste en la RM del espacio retroperitoneal (p. ej., riñón)
- Realce del contraste en la RM de las extremidades y del aparato locomotor

- **Realce del contraste en la angiografía por resonancia magnética (ARM)**
- **Realce del contraste en la RM cardiaca, incluyendo la evaluación de la perfusión miocárdica bajo condiciones de estrés farmacológico y diagnóstico de viabilidad ("captación tardía").**

3.3.19. CERVARIX VACUNA.

Expediente : 19981555
Radicado : 12069905
Fecha : 2012/08/24
Interesado : GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Composición: Una dosis (0,5 ml) contiene:

Proteína L1 virus del papiloma humano tipo 16	20 microgramos
Proteína L1 virus del papiloma humano tipo 18	20 microgramos
3-O-desacil-4'- monofosforil lípido A (MPL)	50 microgramos
Hidróxido de aluminio hidratado	

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Cervarix está indicado para mujeres de 10 a 45 años de edad para la prevención de infecciones persistentes y lesiones cervicales premalignas y cáncer de cérvix, causadas por el virus del papiloma humano (VPH) oncogénico serotipos 16 y 18.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Hipersensibilidad después de la administración anterior de vacunas contra el virus del papiloma humano.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 30 de 2012 numerales 3.3.3, 3.3.4 y 3.3.5.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 30 de 2012 numerales 3.3.3, 3.3.4. y 3.3.5., por cuanto el interesado no presentó estudios clínicos que desvirtúen lo anterior

3.3.20. CIMZIA®

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



Expediente : 20014965
Radicado : 12069896
Fecha : 2012/08/24
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada mL contiene 200 mg de certolizumab pegol.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la artritis reumatoidea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes. Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas. Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias: No inicie Cimzia durante una infección activa. Si se desarrolla infección monitorea cuidadosamente y suspenda Cimzia si la infección se torna seria. Algunos casos de linfoma y otras neoplasias malignas han sido observadas en algunos pacientes que recibieron bloqueadores TNF.

Pueden aparecer fallas cardiacas, o empeorar las existentes.

Anafilaxis o reacciones alérgicas pueden aparecer. Se debe monitorear el virus de la hepatitis B (VHB) durante y algunos meses después de la terapia. Si la reactivación del VHB ocurre, suspenda Cimzia e inicie terapia antiviral.

Enfermedad desmielinizante, exacerbación o nuevos casos pueden aparecer. Citopenias, pancitopenias- asesore a los pacientes para buscar atención médica inmediata si los síntomas se desarrollan y considere suspender Cimzia. Suspenda Cimzia si se desarrolla un síndrome similar al lupus.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 36 de 2012 numeral 3.3.16, con el fin de continuar con la aprobación los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones.
- Inserto Versión y fecha 01 12.03.2012.

Nuevas Indicaciones:

Enfermedad de Crohn: Cimzia está indicado para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con la enfermedad activa de moderada a grave, quienes han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

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



Artritis Reumatoide: Cimzia está indicado para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave.

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

No aceptar, la indicación en enfermedad de Crohn por cuanto la evidencia suministrada es insuficiente para demostrar la efectividad y seguridad del producto en esta indicación

Incluir en la indicación artritis reumatoidea la expresión “como coadyuvante”, tal como aparecía inicialmente

Incluir en el ítem de advertencias el riesgo de linfoma hepato esplénico de células T

Ajustar el inserto con lo conceptuado y reenviarlo para su evaluación

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. BUCOSEPTOL TABLETAS

Expediente : 22385
Radicado : 12059763
Fecha : 2012/07/23
Interesado : Laboratorios Neo Ltda.

Composición:
Cada tableta contiene decalinio cloruro 0,25 mg benzocaína 15 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiséptico bucofaríngeo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la benzocaína y al decalinio cloruro.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de la dosificación, para el producto de la referencia:

Nuevas Contraindicaciones:

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



Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la benzocaína y al decalinio cloruro
Advertencias: Lea cuidadosamente el instructivo al paciente.

Nueva Dosificación: Adultos y niños mayores de 12 años, dejar disolver en la boca una tableta cada 3 ó 4 horas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir expresamente en el ítem de contraindicaciones:

“Tener en cuenta que la benzocaína puede causar metahemoglobinemia (Reducción del transporte de oxígeno en la sangre manifestándose con piel, uñas y labios grises o azules, dolor de cabeza, mareo, fatiga) por lo cual debe consultar al profesional de salud. Para mayor información lea el instructivo del paciente”

3.4.2. TETAVAX VACUNA INYECTABLE

Expediente : 29151
Radicado : 12062308
Fecha : 2012/07/30
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Una dosis (0,5 ml) contiene:
Toxoide tetánico > 40 U.I
Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado..... 0,6 mg A

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización activa contra el tétanos.

Contraindicaciones: Enfermedades infecciosas agudas o crónicas en curso.
Adminístrese con precaución en niños con predisposición a convulsiones.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Inserto versión 12 /2010
- Se modifica redacción de contraindicaciones.

- Se adiciona reacción adversa potencial síndrome Guillain Barré y neuropatía del plexo. Se adiciona apnea.

Nuevas modificación de contraindicaciones: Modificación en la contraindicación de fiebre y dolencia aguda en inserto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la modificación y redacción de contraindicaciones, la adición de reacciones adversas, como lo solicita el interesado:

Contraindicaciones: El riesgo letal asociado al tétanos en la profilaxia postexposición en caso de herida excluye toda contraindicación potencial.

Otros casos:

- Hipersensibilidad a uno de los componentes de la vacuna.
- Contraindicaciones habituales para todas las vacunaciones: es preferible aplazar la vacunación en casos de fiebre, enfermedad aguda o enfermedad crónica evolutiva.
- Reacciones de hipersensibilidad o trastorno neurológico aparecidos después de una inyección anterior de esta vacuna.

Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo: En aquellos sujetos que presenten un síndrome de Guillain Barré o una neuropatía del plexo braquial tras la administración anterior de una vacuna que contenga toxoide tetánico, la decisión de vacunar con una vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en la evaluación cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos. La vacunación normalmente está justificada cuando no está completado el programa de primovacunación (es decir con menos de tres dosis administradas).

No inyectar por vía intravascular: asegurarse de que la aguja no penetra en un vaso sanguíneo.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponer de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en el caso raro de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

La inmunogenicidad de la vacuna se podría alterar con un tratamiento inmunosupresor o en estado inmunodeficiencia. En estos casos, se recomienda esperar al final del tratamiento para vacunar o asegurarse de una buena protección del sujeto. No obstante, se recomienda la vacunación de individuos con inmunodeficiencia crónica, como la

infección por VIH, si la patología presente permita la inducción de una respuesta de anticuerpos aunque sea limitada.

Con el fin de prevenir reacciones de hipersensibilidad, evitar la administración en las personas que han recibido una inmunización primaria completa o una dosis de refuerzo durante los 5 años anteriores.

Debe tener muy en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacunación en los muy prematuros (nacidos \leq 28 semanas de embarazo) y particularmente aquéllos que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en estos lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse.

Reacciones Adversas Potenciales: (es decir que no han sido informados directamente con Tetavax sino con otras vacunas que contenían uno o varios de los elementos antigénicos de Tetavax).

Síndrome de Guillain Barré y neuropatía del plexo braquial tras la administración de una vacuna que contenga el toxoide tetánico.

Apnea en los muy prematuros (nacidos \leq 28 semanas de embarazo)

3.8. REVISIÓN DE OFICIO

3.8.1. THERAFLU® SINUS

Expediente : 20016975
Radicado : 2010081056
Fecha : 2012/09/05
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene acetaminofen 5 mg, fenilefrina clorhidrato 5 mg.

Cada sobre para reconstitución a solución oral contiene acetaminofen (Paracetamol) 325 mg, fenilefrina clorhidrato 5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta (Comprimidos recubiertos)

Indicaciones: Alivio sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Enfermedad cardiovascular, hepática o renal

severa; diabetes mellitus; enfermedades pulmonares (incluyendo asma); problemas respiratorios tales como enfisema o bronquitis crónica; deficiencia de glucosa -6- fosfato deshidrogenasa (G-6PD); epilepsia; tos crónica que se prolonga o como la que se presenta con el tabaquismo, asma o enfisema; inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) tomados concurrentemente dentro de las dos semanas anteriores, uso concomitante de inhibidores de la recaptación de serotonina, embarazo y lactancia.

No exceder la dosis recomendada o tomarse durante más de 7 días consecutivos. Las dosis altas de acetaminofén, incluyendo niveles elevados de dosis total, alcanzados durante un periodo prolongado, puede causar neuropatía inducida por analgésicos con daño hepático irreversible. Debe advertirse a los pacientes que no tomen otros productos que contienen Acetaminofén. Debe evitarse las bebidas alcohólicas mientras se toma este producto.

Los pacientes deben evitar el uso concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) (p.ej. moclobemida, toloxatone); y necesita esperar 2 semanas después de superarlo y también el uso concomitante de inhibidores de recepción de la serotonina.

También debe evitarse el uso concomitante de inhibidores selectivos de recepción de serotonina (p.ej. fluoxetina, paroxetina). Debe tenerse precaución con quinidina y la amiodarona.

No es aconsejable el uso concomitante de sibutramina que bloquea la recepción de norepinefrina, dopamina y serotonina. Debe tener precaución en pacientes que sufren de hipertensión. Debe tenerse precaución en pacientes mayores de 70 años con enfermedades cardiovasculares, debido a los posibles efectos vasoconstrictores de la fenilefrina. Se requiere precaución en casos de hipertrofia prostática y enfermedades de la tiroides, así como enfermedades hepáticas y renales. La fenilefrina puede producir un resultado falso positivo en las pruebas de dopaje para los atletas de competencia.

Si el paciente experimenta nerviosismo, mareos, inquietud, o si los síntomas persisten después de 7 días, debe suspenderse el tratamiento y el paciente debe consultar a un médico puede presentar excitabilidad en niños.

No debe usarse para una tos productiva (Tos que está acompañada de excesiva secreción). Precaución en garganta irritada severa o persistente.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos u operar máquinas: No existe evidencia de algún riesgo asociado con la conducción u operación de máquinas cuando se utiliza el producto siguiendo la dosis recomendada.

No se use en niños menores de 12 años de edad.

El grupo técnico de medicamentos de la Subdirección de Registros Sanitarios solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre el recurso de reposición interpuesto por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

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

Composición:

Cada tableta recubierta contiene acetaminofen 5 mg, fenilefrina clorhidrato 5 mg.

Cada sobre para reconstitución a solución oral contiene acetaminofen (Paracetamol) 325 mg, fenilefrina clorhidrato 5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta (Comprimidos recubiertos)

Indicaciones: Alivio sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Enfermedad cardiovascular, hepática o renal severa; diabetes mellitus; enfermedades pulmonares (incluyendo asma); problemas respiratorios tales como enfisema o bronquitis crónica; deficiencia de glucosa -6- fosfato deshidrogenasa (G-6PD); epilepsia; tos crónica que se prolonga o como la que se presenta con el tabaquismo, asma o enfisema; inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) tomados concurrentemente dentro de las dos semanas anteriores, uso concomitante de inhibidores de la recaptación de serotonina, embarazo y lactancia.

No exceder la dosis recomendada o tomarse durante más de 7 días consecutivos. Las dosis altas de acetaminofén, incluyendo niveles elevados de dosis total, alcanzados durante un periodo prolongado, puede causar neuropatía inducida por analgésicos con daño hepático irreversible. Debe advertirse a los pacientes que no tomen otros productos que contienen Acetaminofén. Debe evitarse las bebidas alcohólicas mientras se toma este producto.

Los pacientes deben evitar el uso concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) (p.ej. moclobemida, toloxatone); y necesita

esperar 2 semanas después de superarlo y también el uso concomitante de inhibidores de recepción de la serotonina.

También debe evitarse el uso concomitante de inhibidores selectivos de recepción de serotonina (p.ej. fluoxetina, paroxetina). Debe tenerse precaución con quinidina y la amiodarona.

No es aconsejable el uso concomitante de sibutramina que bloquea la recepción de norepinefrina, dopamina y serotonina. Debe tener precaución en pacientes que sufren de hipertensión. Debe tenerse precaución en pacientes mayores de 70 años con enfermedades cardiovasculares, debido a los posibles efectos vasoconstrictores de la fenilefrina. Se requiere precaución en casos de hipertrofia prostática y enfermedades de la tiroides, así como enfermedades hepáticas y renales. La fenilefrina puede producir un resultado falso positivo en las pruebas de dopaje para los atletas de competencia.

Si el paciente experimenta nerviosismo, mareos, inquietud, o si los síntomas persisten después de 7 días, debe suspenderse el tratamiento y el paciente debe consultar a un médico puede presentar excitabilidad en niños.

No debe usarse para una tos productiva (Tos que está acompañada de excesiva secreción). Precaución en garganta irritada severa o persistente.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos u operar máquinas: No existe evidencia de algún riesgo asociado con la conducción u operación de máquinas cuando se utiliza el producto siguiendo la dosis recomendada.

No se use en niños menores de 12 años de edad.

Condición de venta: Venta sin fórmula médica

Adicionalmente la Sala recomienda aceptar el inserto versión noviembre de 2010

Siendo las 17:00 horas del 19 de noviembre de 2012, se dio por terminada la sesión extraordinaria presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA LUCÍA MELO TRUJILLO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

NELLY HERRERA PARRA
Secretaria Ejecutiva
SEMPB Comisión Revisora

Revisó: CARLOS AUGUSTO SÁNCHEZ ESTUPIÑÁN
Director de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

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

