



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 10
SESIÓN ORDINARIA
26 y 29 DE ABRIL DE 2019

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.3 Producto Nuevo
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3. TEMAS A TRATAR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 06 de 2019 SEM

Acta No. 07 de 2019 SEM

Acta No. 08 de 2019 SEM

Acta No. 09 de 2019 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1. DAPSULON

Expediente : 20158398

Radicado : 20191024624

Fecha : 12/02/2019

Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 100 mg de dapsona

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Enfermedad de Hansen (Lepra) y Dermatitis Herpetiforme (enfermedad de Duhring).

Contraindicaciones:

La contraindicación más importante es la de ser alérgico a esta medicación. Los pacientes alérgicos a las sulfamidas deben utilizar la dapsona con cuidado. Los pacientes con enfermedades cardiacas o pulmonares graves deben utilizar la sulfona

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a dosis ajustadas; ya que, esta medicación puede alterar el transporte de oxígeno por la sangre. La sulfona debe ser evitada durante el embarazo y la lactancia.

El uso de dapsona durante el embarazo está contraindicado. Como dapsona pasa a la leche materna no debe tomarse con la madre lactando.

Precauciones y advertencias:

Dapsona debería ser utilizada con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar. Se recomienda efectuar hemogramas periódicos durante el tratamiento. Los pacientes deficientes de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, o metahemoglobina reductasa, o con hemoglobina M son más susceptibles a los efectos hemolíticos de dapsona. La dapsona debe usarse con precaución en anemia. La anemia severa debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con dapsona.

No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos acerca del uso de dapsona durante el embarazo; aunque no se ha demostrado un efecto teratogénico establecido con el uso del medicamento, no se recomienda el uso de dapsona durante el embarazo. No existen estudios que determinen con fiabilidad la transferencia del principio activo en la leche materna de los seres humanos. Se recomienda el uso de anticoncepción efectiva y regular en todas las mujeres que reciben tratamiento. Deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Reacciones adversas:

Debe disminuirse la dosis o suspenderse con dapsona si ocurren reacciones severas de lepra que afecta los ojos o los nervios troculares.

Los efectos adversos más frecuentemente reportados incluyen diversos grados de hemolisis y metahemoglobinemia relacionados con la dosis, ocurriendo principalmente en pacientes que reciben dosis mayores a 200 mg al día; las dosis de hasta 100 mg diarios no producen hemolisis significativa pero los pacientes deficientes en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa se ven afectados por dosis por encima de 50 mg al día. También se ha reportado hipoalbuminemia.

Aun cuando se ha reportado agranulocitosis con dapsona cuando se usa sola, son más frecuentes los casos cuando se emplea con otros fármacos en la profilaxis de malaria.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede presentarse prurito, fotosensibilidad y rash. Raramente ocurren reacciones dermatológicas severas de hipersensibilidad tales como rash maculopapular, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, y Síndrome de Stevens-Johnson. También se presentan erupciones fijas a medicamentos.

Puede ocurrir el “Síndrome Dapsona” después de 3-6 semanas de terapia: los síntomas incluyen rash (que siempre esta presente), fiebre, y eosinofilia. Si no se suspende la dapsona, inmediatamente el síndrome puede progresar a dermatitis exfoliativa, hepatitis, albuminuria y psicosis. Han ocurrido muertes. La mayoría de pacientes requieren terapia esteroide durante varias semanas, posiblemente debido a la prolongada vida media de eliminación del fármaco.

Se ha reportado neuropatía periférica con perdida motora en pacientes que reciben dapsona para afecciones dermatológicas. La neuropatía periférica puede ocurrir como parte de los estados de reacción leprosa y no es una indicación para discontinuar el fármaco. Otras reacciones adversas, que ocurren de manera infrecuente incluyen anorexia, cefalea, hepatitis, ictericia, cambios en las pruebas de función hepática, insomnio, náusea, psicosis, taquicardia y vómito.

Interacciones:

La administración concomitante de probenecid reduce la excreción de dapsona y en consecuencia aumenta sus concentraciones plasmáticas. Se ha reportado que la rifampicina incrementa la depuración plasmática de dapsona. Se ha reportado el aumento de las concentraciones plasmáticas de dapsona y trimetoprim cuando se administran concomitantemente en pacientes con SIDA

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

En Adultos y mayores de 12 años

- Lepra Multibacilar (régimen de 3 fármacos): 100 mg diarios por al menos dos (2) años.
- Lepra Paucibacilar (régimen de 2 fármacos): 100 mg diarios por al menos seis (6) meses.
- Dermatitis Herpetiforme: inicialmente se administra una dosis de 50 mg al día, aumentando gradualmente hasta 300 mg al día, si se requiere. Una vez las lesiones hayan comenzado a ceder la dosis puede ser ajustada al mínimo tan

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

pronto como sea posible, usualmente 25-50 mg al día, que se siguen administrando durante varios años. Las dosis de mantenimiento con frecuencia son menores en pacientes en dieta libre de gluten

Ancianos:

- La dosis deber ser reducida en el anciano dependiendo del deterioro de la función hepática.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto para Prescribir allegado mediante radicado 20191024624

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta contiene 100 mg de dapsona

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Enfermedad de Hansen (Lepra) y Dermatitis Herpetiforme (enfermedad de Duhring).

Contraindicaciones:

La contraindicación más importante es la de ser alérgico a esta medicación. Los pacientes alérgicos a las sulfamidas deben utilizar la dapsona con cuidado. Los pacientes con enfermedades cardíacas o pulmonares graves deben utilizar la

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sulfona a dosis ajustadas; ya que, esta medicación puede alterar el transporte de oxígeno por la sangre. La sulfona debe ser evitada durante el embarazo y la lactancia.

El uso de dapsona durante el embarazo está contraindicado. Como dapsona pasa a la leche materna no debe tomarse con la madre lactando.

Precauciones y advertencias:

Dapsona debería ser utilizada con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar. Se recomienda efectuar hemogramas periódicos durante el tratamiento. Los pacientes deficientes de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, o metahemoglobina reductasa, o con hemoglobina M son más susceptibles a los efectos hemolíticos de dapsona. La dapsona debe usarse con precaución en anemia. La anemia severa debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con dapsona.

No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos acerca del uso de dapsona durante el embarazo; aunque no se ha demostrado un efecto teratogénico establecido con el uso del medicamento, no se recomienda el uso de dapsona durante el embarazo. No existen estudios que determinen con fiabilidad la transferencia del principio activo en la leche materna de los seres humanos. Se recomienda el uso de anticoncepción efectiva y regular en todas las mujeres que reciben tratamiento. Deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Reacciones adversas:

Debe disminuirse la dosis o suspenderse con dapsona si ocurren reacciones severas de lepra que afecta los ojos o los nervios troculares.

Los efectos adversos más frecuentemente reportados incluyen diversos grados de hemolisis y metahemoglobinemia relacionados con la dosis, ocurriendo principalmente en pacientes que reciben dosis mayores a 200 mg al día; las dosis de hasta 100 mg diarios no producen hemolisis significativa pero los pacientes deficientes en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa se ven afectados por dosis por encima de 50 mg al día. También se ha reportado hipoalbuminemia.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aun cuando se ha reportado agranulocitosis con dapsona cuando se usa sola, son más frecuentes los casos cuando se emplea con otros fármacos en la profilaxis de malaria.

Puede presentarse prurito, fotosensibilidad y rash. Raramente ocurren reacciones dermatológicas severas de hipersensibilidad tales como rash maculopapular, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, y Síndrome de Stevens-Johnson. También se presentan erupciones fijas a medicamentos.

Puede ocurrir el “Síndrome Dapsona” después de 3-6 semanas de terapia: los síntomas incluyen rash (que siempre está presente), fiebre, y eosinofilia. Si no se suspende la dapsona, inmediatamente el síndrome puede progresar a dermatitis exfoliativa, hepatitis, albuminuria y psicosis. Han ocurrido muertes. La mayoría de pacientes requieren terapia esteroide durante varias semanas, posiblemente debido a la prolongada vida media de eliminación del fármaco.

Se ha reportado neuropatía periférica con pérdida motora en pacientes que reciben dapsona para afecciones dermatológicas. La neuropatía periférica puede ocurrir como parte de los estados de reacción leprosa y no es una indicación para discontinuar el fármaco. Otras reacciones adversas, que ocurren de manera infrecuente incluyen anorexia, cefalea, hepatitis, ictericia, cambios en las pruebas de función hepática, insomnio, náusea, psicosis, taquicardia y vómito.

Interacciones:

La administración concomitante de probenecid reduce la excreción de dapsona y en consecuencia aumenta sus concentraciones plasmáticas. Se ha reportado que la rifampicina incrementa la depuración plasmática de dapsona. Se ha reportado el aumento de las concentraciones plasmáticas de dapsona y trimetoprim cuando se administran concomitantemente en pacientes con SIDA

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

En Adultos y mayores de 12 años

- **Lepra Multibacilar (régimen de 3 fármacos): 100 mg diarios por al menos dos (2) años.**

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Lepra Paucibacilar (régimen de 2 fármacos): 100 mg diarios por al menos seis (6) meses.**
- **Dermatitis Herpetiforme: inicialmente se administra una dosis de 50 mg al día, aumentando gradualmente hasta 300 mg al día, si se requiere. Una vez las lesiones hayan comenzado a ceder la dosis puede ser ajustada al mínimo tan pronto como sea posible, usualmente 25-50 mg al día, que se siguen administrando durante varios años. Las dosis de mantenimiento con frecuencia son menores en pacientes en dieta libre de gluten**

Ancianos:

- **La dosis deber ser reducida en el anciano dependiendo del deterioro de la función hepática.**

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.1.3.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para prescribir allegado mediante radicado 20191024624.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.3.2. RASAVITAE

Expediente : 20105830
Radicado : 20181181319 / 20191018004
Fecha : 01/02/2019
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S.

Composición:

Cada comprimido contiene 1mg de Rasagilina

Forma farmacéutica:

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comprimidos

Indicaciones:

Rasagilina está indicado en el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, ej. Hierba de San Juan) o petidina.

Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina. Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Precauciones y advertencias:

Deben transcurrir al menos cinco semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina. En pacientes tratados con agonistas de la dopamina o con tratamientos dopaminérgicos se pueden producir trastornos del control de los impulsos (TCI). Se han recibido también comunicaciones similares de TCI con rasagilina después de la comercialización. Se debe controlar regularmente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores de los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos que se observaron en pacientes tratados con rasagilina, entre ellos casos de compulsión, pensamientos obsesivos, ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo y gastos o compras compulsivos.

Reacciones adversas:

Como la rasagilina potencia los efectos de la levodopa, los efectos adversos de la levodopa pueden verse incrementados y se puede exacerbar una discinesia preexistente. La reducción de la dosis de levodopa puede mejorar este efecto adverso. Se han notificado efectos hipotensores cuando se toma rasagilina de forma concomitante con levodopa. Los pacientes con enfermedad de Parkinson son especialmente vulnerables a los efectos adversos de la hipotensión debido a los problemas de marcha existentes. No se recomienda el empleo concomitante de rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina. Durante el programa de desarrollo clínico, la aparición de casos de melanoma dio lugar a la consideración de una posible asociación con rasagilina. Los datos recogidos indican que la enfermedad de Parkinson, y no un fármaco en particular, está asociada con un riesgo elevado de cáncer de piel (no exclusivamente melanoma). Cualquier lesión cutánea sospechosa debería ser evaluada por un especialista. Debe tenerse una precaución especial al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse.

Interacciones:

Existen un número de interacciones conocidas entre inhibidores no selectivos de la MAO y otros medicamentos.

No debe administrarse rasagilina junto con otros inhibidores de la MAO, (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, ej. Hierba de San Juan) ya que puede suponer un riesgo de inhibición de la MAO no-selectiva que puede provocar crisis de hipertensión.

Se han notificado reacciones adversas graves con el empleo concomitante de petidina e inhibidores de la MAO, incluyendo cualquier inhibidor de la MAO-B selectivo. Está contraindicada la administración concomitante de rasagilina y petidina (ver sección 4.3).

Con los inhibidores de la MAO, se han notificado interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de medicamentos simpáticomiméticos. Por tanto, en vista de la actividad inhibidora MAO de la rasagilina, no se recomienda la administración concomitante de rasagilina y simpáticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina.

Existen informes de interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de dextrometorfano e inhibidores de la MAO no selectivos. Por ello, y teniendo en cuenta la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, se desaconseja la administración concomitante de rasagilina y dextrometorfano.

Debe evitarse el uso concomitante de rasagilina y floxetina o fluvoxamina. Para el uso concomitante de rasagilina con inhibidores selectivos de la recaptación de

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



serotonina (ISRS)/ inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) en ensayos clínicos.

Se han notificado reacciones adversas graves con el uso concomitante de ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos e inhibidores de la MAO. Por ello, dada la actividad inhibitoria de la MAO de la rasagilina, debe tenerse precaución al administrar antidepresivos.

En pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento crónico con levodopa como terapia coadyuvante, no se observó ningún efecto clínicamente significativo del tratamiento con levodopa sobre el aclaramiento de rasagilina.

Estudios del metabolismo in vitro indicaron que la isoenzima del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) es la principal enzima responsable del metabolismo de la rasagilina. La administración conjunta de rasagilina y ciprofloxacino (un inhibidor de la CYP1A2) elevó la AUC de rasagilina a un 83 %. La administración conjunta de rasagilina y teofilina (un sustrato de la CYP1A2) no afectó a la farmacocinética de ninguno de los productos. Por tanto, los potentes inhibidores de la CYP1A2 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de rasagilina, por lo que deben administrarse con precaución.

Existe el riesgo que los niveles plasmáticos de rasagilina en pacientes fumadores puedan estar disminuidos, debido a la inducción de la enzima metabolizadora CYP1A2.

Estudios in vitro demostraron que rasagilina a una concentración de 1 µg/ml (equivalente a un nivel que es 160 veces la C_{max} promedio 5,9-8,5 ng/ml en pacientes con enfermedad de Parkinson después de dosis múltiples de 1 mg de rasagilina), no inhibió las isoenzimas del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP4A. Estos resultados indican que no es probable que concentraciones terapéuticas de rasagilina provoquen interacciones clínicamente significativas con sustratos de estas enzimas.

La administración concomitante de rasagilina y entacapona aumentó el aclaramiento oral de rasagilina en un 28 %.

Interacción tiramina/rasagilina: los resultados de cinco estudios de restricción de tiramina (en voluntarios y pacientes con EP) junto con los resultados de la monitorización domiciliaria de la presión arterial postprandial (de 464 pacientes

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con 0,5 o 1 mg/día de rasagilina o placebo como terapia coadyuvante a levodopa durante seis meses sin restricciones de tiramina) y el hecho de que no se notificara una interacción tiramina/rasagilina en estudios clínicos realizados sin restricciones de tiramina, indican que el uso de rasagilina es seguro sin restricciones de tiramina en la dieta.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:

Rasagilina se administra por vía oral, a una dosis de 1 mg una vez al día, con o sin levodopa. Puede tomarse con o sin alimentos.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario cambiar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica: Rasagilina Rasavitae no está recomendado para el uso en niños y adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Pacientes con insuficiencia hepática: El uso de rasagilina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Hay que tener una precaución especial al iniciar un tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario cambiar la dosis en la insuficiencia renal.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000069 emitido mediante Acta No. 35 de 2018 SEM, numeral 3.1.3.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación Farmacológica
- Inseto allegado mediante radicado No. 20181181319

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. TRAMADOL + METOCLOPRAMIDA GOTAS

Expediente : 20158292
Radicado : 20191023201
Fecha : 11/02/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición:

Cada frasco por 10 mL contiene tramadol 100 mg / 1 ml + metoclopramida 4 mg / 1 ml

Forma farmacéutica: Gotas

Indicaciones:

- Tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad moderada a severa
- Prevención de las náuseas y vómito derivados del consumo de tramadol

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los componentes.
- Depresión respiratoria; estados asmáticos.
- Adminístrese con precaución en insuficiencia hepática o renal.
- No administrarse en menores de 18 años.
- Ascitis.
- Toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico; depresión del sistema nervioso severo.
- Extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma, EPOC.
- Contraindicado en casos de intoxicación aguda por hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides y otras drogas psicotrópicas.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Embarazo y lactancia.
- No administrar concomitantemente con inhibidores de la MAO o lo han recibido en los 14 días previos a este medicamento.
- Epilepsia no controlada.
- Evitar actividades que requieren ánimo vigilante.
- Hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación gastrointestinal.
- Antecedente de discinesia tardía por neurolépticos o metoclopramida.
- Feocromocitoma.
- Epilepsia.
- Parkinson.
- Combinación con levodopa o agonistas dopaminérgicos.
- Antecedente de metahemoglobinemia con metoclopramida o deficiencia en NADH citocromo b5 reductasa.
- Niños < 1 año por aumento del riesgo de reacciones extrapiramidales

Precauciones y advertencias:

Con respecto a tramadol:

- En pacientes con falla renal existe disminución de la tasa y extensión de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1, razón por la cual se deberá ajustar la dosis a esta condición.
- En pacientes con falla hepática hay una reducción del metabolismo de tramadol y M1, resultando en aumento del área bajo la curva (ABC) de tramadol, además de prolongación de la vida media de éste y su metabolito activo, M1. También se deberá ajustar la dosis.
- No se evidenció alteración en los niveles plasmáticos ni vida media del medicamento en pacientes con edad entre 65-75 años. En individuos mayores de 75 años hay un aumento en el Cmax y la vida media (7 horas versus 6 horas).
- En estudio post mercadeo se ha reportado aumento del riesgo de convulsión en pacientes que consumen dosis superiores a las indicadas. El riesgo aumenta con el consumo concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, opioides, inhibidores de la MAO y neurolépticos. También se ve aumentado en pacientes con epilepsia, historia de convulsión o pacientes con factores de riesgo para presentar convulsiones como trauma craneoencefálico, desordenes metabólicos, abstinencia al alcohol o las drogas, infección del SNC.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En algunos casos aislados se ha reportado síndrome serotoninérgico (confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea) con la asociación de tramadol con otros medicamentos como los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La suspensión de los medicamentos serotoninérgicos se acompaña de una rápida mejoría.
- Rara vez se han presentado casos de anafilaxis. Suele ocurrir tras la administración de la primera dosis. Otras reacciones alérgicas reportadas incluyen prurito, urticaria, broncoespasmo, angioedema, necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson.
- Se debe administrar con precaución a pacientes con riesgo de depresión respiratoria, situación que se potencia con el consumo concomitante de alcohol o anestésicos. En caso tal de presentarse, deberá ser manejada como un caso de sobredosis. En caso de utilizar naloxeno, se deberá tener máxima precaución para prevenir la incidencia de convulsiones.
- La interacción con agentes depresivos del SNC aumento el riesgo de depresión respiratoria y del SNC, por lo cual se deberá administrar sólo en caso de ser verdaderamente necesario, con extrema precaución.
- En pacientes con aumento de la presión intracraneal, la administración de tramadol puede inducir depresión respiratoria secundaria a aumento en la retención de CO₂ y/o elevación de la presión del LCR.
- Con la suspensión abrupta del tratamiento puede presentarse efecto rebote, caracterizado por insomnio y ansiedad principalmente, siendo síntomas secundarios el rigor, dolor, náuseas, temblor, diarrea, síntomas respiratorios superiores, piloerección y rara vez alucinaciones. Otros síntomas menos comunes han sido reportados: ataque de pánico, ansiedad severa y parestesias.
- Puede inducir dependencia física y psíquica del tipo morfina. Ha demostrado reiniciar dependencia en pacientes con dependencia a opioides previa.
- Puede complicar la evaluación, enmascarando de procesos abdominales agudos.
- El uso ambulatorio tanto de tramadol como de metoclopramida puede llegar a tener efecto incapacitante sobre las habilidades mentales o físicas requeridas para la realización de tareas peligrosas como la operación de maquinaria o la conducción de vehículos motorizados.
- Este principio puede ser excretado en la leche materna, razón por la cual debe suspender su uso durante este periodo de tiempo.

Con respecto a metoclopramida:

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se ha observado depresión mental en pacientes con o sin antecedentes, los síntomas van de leves a severos, con ideación suicida hasta suicidio. Administrar con precaución a pacientes con historiad de depresión y sólo si los beneficios superan el riesgo.
- Síntomas extrapiramidales manifestados como reacciones distónicas agudas ocurren aproximadamente en 1 de 500 pacientes tratados con la dosis usual de 30-40 mg. Suelen verse dentro de las primeras 24 a 48 horas tras la administración del principio. Su incidencia es mayor en pacientes pediátricos y adultos menores de 30 años. Incluye movimientos involuntarios de las extremidades, muecas faciales, torticolis, crisis oculógiras, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano. Si ocurren estos síntomas se deberá aplicar una inyección de 50 mg de difenhidramina IM.
- Disquinesia tardía: es un desorden desfigurante, potencialmente irreversible, caracterizado por movimientos involuntarios faciales, de la lengua y de las extremidades. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento y la acumulación de la dosis. Un estudio demostró que esta anomalía incidía principalmente en personas que llevaran más de 12 semanas consumiendo metoclopramida.
- Síndrome Neuroléptico Maligno: Escasos reportes de síntomas complejos potencialmente fatales referido como SNM se han asociado a metoclopramida. Manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, rigidez muscular, conciencia alterada, evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o TA irregular, diaforesis, arritmia cardiaca). El manejo incluye suspensión inmediata del tratamiento, monitoreo y manejo intensivo de la sintomatología, y manejo de problemas médicos serios concomitantes.
- En pacientes hipertensos se ha demostrado aumento en la liberación de catecolaminas, por lo cual deberá ser utilizado con precaución en esta población.
- Al producir un aumento transitorio en las concentraciones plasmáticas de aldosterona, ciertos pacientes, especialmente aquellos con cirrosis o falla cardiaca congestiva, tiene riesgo de desarrollar retención de fluidos y sobrecarga de volumen.

Reacciones adversas:

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- SNC: cansancio, mareo, somnolencia, fatiga. Menos frecuentemente ocurre insomnio, cefalea, confusión, o depresión mental con ideación suicida. Rara vez se han reportado alucinaciones.
- Reacción extrapiramidal: reacciones distónicas agudas ocurren en aproximadamente 0.2% de los pacientes tratados con 30-40 mg diarios de metoclopramida. Incluye movimiento involuntario de las extremidades, muecas faciales, torticolis, crisis oculógiras, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano y rara vez estridor o disnea posiblemente por laringoespasmos.
- Síntomas tipo parkinsoniano: bradiquinesia, tremor, rigidez en rueda dentada, facies tipo máscara.
- Disquinesia tardía está caracterizada por movimientos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula, y a veces movimientos involuntarios del tronco y/o extremidades.
- Síndrome neuroléptico maligno: rara ocurrencia.
- Discinecias tardías
- Trastornos endocrinos: galactorrea, amenorrea, ginecomastia, impotencia secundaria a hiperprolactinemia. Retención de líquidos secundaria a aumento de la aldosterona.
- Cardiovascular: hipotensión, hipertensión, taquicardia supraventricular, bradicardia, retención de líquidos, falla cardiaca aguda congestiva, posible bloqueo AV.
- GI: náuseas y trastornos intestinales, principalmente diarrea.
- Hepático: rara hepatotoxicidad caracterizada por ictericia y trastornos en los paraclínicos.
- Renal: incontinencia, aumento de la frecuencia diurética
- Hematológicos: pocos casos de neutropenia, leucopenia, agranulocitosis.
- Reacciones alérgicas: pocos casos de rash, urticaria, broncoespasmo, sobretodo en pacientes con historia de asma

Interacciones:

- Efectos sedativos aditivos, tanto de tramadol como metoclopramida, pueden ocurrir con el consumo concomitante de alcohol, sedativo, hipnótico o tranquilizante.
- Existe riesgo de disminución del efecto del tramadol de administrarse en compañía de amiodarona, bupropión, celecoxib, deferasirox, difenhidramina, enzalutamida, terbinafina, ticlopidina, tioridazina, sulfadoxina + pirimetamina, inhibidores de CYP2D6, lidocaína, miconazol, ranolazina.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El ketoconazol y la eritromicina, inhibidores de la enzima citocromo-oxidasa CYP3A4, pueden inhibir el metabolismo de Tramadol Clorhidrato (por la vía de la N-desmetilación) y probablemente del metabolito activo O-desmetil-tramadol.
- Posible potenciación del efecto neuroexcitatorio de tramadol al interactuar con amitriptilina, antidepresivos tricíclicos, citalopram, clomipramina, doxepina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, furazolidona, IMAO, imipramina, inhibidores de la recaptación de serotonina, procarbazona, sertralina, tranilcipromina, trimipramina, rasagilina.
- Riesgo de neurotoxicidad al ser administrado concomitantemente con linezolid, moclobemida, nortriptilina, paroxetina.
- Hay posible aumento de las concentraciones de tramadol al entrar en contacto con dasatinib.
- Su metabolismo se ve aumento por parte de inductores de CYP3A4, mientras que por parte de sus inhibidores se ve disminuido.
- La administración concomitante de tramadol y oxicodona potencia la depresión sobre el SNC, riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda.
- Junto a pinaverio bromuro aumenta la disminución de la motilidad intestinal.
- No se debe combinar con inhibidores de la monoamino oxidasa, como la iproniazida o selegilina debido a que puede presentarse el síndrome serotoninérgico (diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión e incluso coma). Lo mismo ocurre en el caso de combinar con sibutramina y dapoxetina.
- Se deben dejar transcurrir 15 días antes de iniciar la terapia con tramadol cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa no selectivos. Cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa selectivos, se debe esperar como mínimo 24 horas antes del tratamiento con tramadol.
- La buprenorfina, nalbufina, pentazocina (agonistas- antagonistas opioides o agonistas parciales) porque pueden disminuir el efecto analgésico por un efecto competitivo sobre los receptores, con riesgo de síndrome de abstinencia.
- Con cumarínicos se ha reportado un aumento del efecto anticoagulante.
- La asociación con otros antiinflamatorios no esteroideos puede potenciar los efectos terapéuticos pero también los tóxicos.
- En caso de interacción de tramadol con vilazodona, existe un potencial aumento de los efectos adversos/tóxicos de uno o ambos fármacos.
- La carbamazepina reduce el efecto analgésico del tramadol al aumentar su metabolismo, además aumenta el riesgo de convulsión.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La quinidina inhibe la enzima CYP2D6, encargada de metabolizar tramadol hacia M1, resultando en concentración de tramadol aumentada y de M1 reducida.
- Los anticolinérgicos y narcóticos analgésicos pueden contrarrestar el efecto de metoclopramida sobre la motilidad GI.
- Metoclopramida se debe administrar con precaución en pacientes con IMAO conociendo que puede haber un aumento en la liberación de catecolaminas en pacientes con hipertensión esencial.
- Un estudio en voluntarios sanos evaluó el efecto de la inducción enzimática con rifampicina 600 mg día durante cinco días sobre la farmacocinética y farmacodinamia de tramadol oral 100 mg e IV 50 mg. La rifampicina disminuye significativamente la exposición a tramadol y M1 en un aproximado de 43-59% tras ambas formas de administración, aumenta la eliminación de tramadol IV en un 67%, y disminuye la biodisponibilidad de tramadol oral de 66% a 49%.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Mujeres y hombres mayores de 18 años

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra méritos para modificar los conceptos del Acta No. 04 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.2., Acta No. 04 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.1.4.5. Adicionalmente, la Sala le aclara al interesado que no tiene dudas de la eficacia y seguridad del tramadol en su indicación analgésica y de metoclopramida en su indicación antiemética. No hay evidencia es de las ventajas de la utilización de la asociación a dosis fija, la Sala reconoce que hay evidencia de la utilidad de usar los dos fármacos por separado con ajuste individual uno para alivio del dolor y el otro para contrarrestar el efecto adverso de náusea y vómito, cuando se requiere en el manejo del dolor agudo.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.4.2. NEBILET PLUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20147847
Radicado : 20181139996 / 20181225593 / 20191011753
Fecha : 24/01/2019
Interesado : A.Menarini Latin América S.L.U. Sucursal Colombia

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de Nebivolol hidrocloreuro y 12.5 mg de hidroclorotiazida

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de Nebivolol hidrocloreuro y 25 mg de hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a otras sustancias derivadas de sulfonamida (ya que la hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida).
- Insuficiencia hepática o función hepática alterada.
- Anuria, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento inotrópico intravenoso.
- Enfermedad del seno, incluyendo bloqueo seno-atrial.
- Bloqueo aurículoventricular de segundo y tercer grado (sin marcapasos).
- Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Alteraciones graves de la circulación periférica.
- Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todas las advertencias referentes a cada monofármaco, como se listan a continuación, deberían aplicar también a la combinación a dosis fija de Nebilet Plus (Ver también Reacciones adversas).

Nebivolol

Las siguientes advertencias y precauciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.

Anestesia:

El bloqueo beta continuado reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación. Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá interrumpir el antagonista beta-adrenérgico al menos 24 horas antes.

Se debe tener precaución con el uso de ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica. El paciente puede ser protegido frente a reacciones vagales mediante administración intravenosa de atropina.

Cardiovascular:

En general, los antagonistas beta-adrenérgicos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado.

En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos debe ser discontinuado gradualmente, por ej. en 1-2 semanas. Si es necesario, la terapia de sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina pectoris.

Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden inducir bradicardia: si el pulso desciende por debajo de 50 - 55 latidos/minuto en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, se debe reducir la dosis.

Los antagonistas beta-adrenérgicos deben emplearse con precaución:

- en pacientes con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estas alteraciones.

- en pacientes con bloqueo aurículoventricular de primer grado, debido al efecto negativo de los beta-bloqueantes en el tiempo de conducción.

- en pacientes con angina de Prinzmetal debido a vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor alfa: los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina.

La combinación de nebivolol con antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo y diltiazem, con medicamentos antiarrítmicos de Clase I, y con

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamentos antihipertensivos de acción central, generalmente no está recomendada. (Para detalles ver Interacciones)

Metabólico/Endocrino:

Nebivolol no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. De todos modos, se debe tener precaución en pacientes diabéticos, ya que nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones).

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertiroidismo. Una supresión brusca de la medicación puede intensificar los síntomas.

Respiratorio:

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución ya que se puede agravar la broncoconstricción.

Otros:

Los pacientes con historia de psoriasis deberán tomar antagonistas beta-adrenérgicos solamente después de un estudio detallado.

Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.

Hidroclorotiazida

Insuficiencia renal

Sólo se obtiene un beneficio completo de los diuréticos tiazídicos si la función renal no está alterada. En paciente con enfermedad renal, las tiazidas pueden aumentar la azotemia.

En pacientes con la función renal alterada se pueden producir efectos acumulativos de este principio activo. Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, indicado por un aumento del nitrógeno no-proteico, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diurético.

Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes (Ver interacciones). Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han asociado incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos con el tratamiento con diuréticos tiazídicos. El tratamiento con tiazidas puede precipitar la hiperuricemia y/o gota en algunos pacientes.

Desequilibrio electrolítico:

Al igual que todos los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos, se deberán efectuar determinaciones periódicas de electrolitos en suero a intervalos apropiados.

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio de fluidos o de electrolitos (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio de fluidos o de electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, agitación, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos.

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH (ver Interacciones). En caso de hipopotasemia, los pacientes con síndrome QT largo, tanto congénito como yatrogénico, están particularmente en situación de alto riesgo. La hipopotasemia aumenta la cardiotoxicidad de los glucósidos digitálicos y el riesgo de arritmia cardíaca. En pacientes con riesgo de hipopotasemia está indicado monitorizar el potasio plasmático más frecuentemente, empezando durante la semana de haber iniciado el tratamiento.

En pacientes edematosos se puede dar hiponatremia dilucional cuando hace calor. El déficit de cloruros es generalmente leve y generalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles séricos de calcio, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.

Lupus eritematoso:

Se ha notificado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Test antidopaje:

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento, por contener hidroclorotiazida, puede producir un resultado analítico positivo en los test antidopaje.

Otros:

Pueden aparecer reacciones de sensibilidad en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial.

En raros casos se han notificado reacciones de fotosensibilidad con el uso de diuréticos tiazídicos (ver Reacciones adversas). Si las reacciones de fotosensibilidad aparecen durante el tratamiento, se recomienda interrumpirlo. Si se considera necesario reiniciar el tratamiento, se recomienda proteger las zonas expuestas del sol o de los rayos UVA artificiales.

Proteínas ligadas al yodo:

Las tiazidas pueden disminuir los niveles séricos de proteínas ligadas al yodo, sin presentar signos de alteración tiroidea.

Combinación Nebivolol/ Hidroclorotiazida

Además de las advertencias referentes a los monofármacos, las siguientes advertencias son aplicables específicamente a Nebilet plus:

Intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa-galactasa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas están mencionadas separadamente para cada principio activo.

Clasificación de las frecuencias de los efectos adversos: frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas); poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas); muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas); no conocidas.

Nebivolol

Las reacciones adversas notificadas tras la administración de nebivolol solo, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderado, se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas:

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmunológico: Edema angioneurótico, hipersensibilidad (frecuencia no conocida)

Trastornos psiquiátricos: pesadillas, depresión (poco frecuente)

Trastornos del sistema nervioso: cefalea, vértigo, parestesia (frecuente), síncope (muy raras)

Trastornos oculares: visión alterada (poco frecuente)

Trastornos cardíacos: bradicardia, insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la conducción AV/ bloqueo AV (poco frecuente)

Trastornos vasculares: hipotensión, (aumento de) claudicación intermitente (poco frecuente)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea (frecuente), broncoespasmo (poco frecuente).

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento, náuseas, diarrea (frecuente), dispepsia, flatulencia, vómitos (poco frecuente)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, rash eritematoso (poco frecuente), agravamiento de la psoriasis (muy raras), urticaria. (frecuencia no conocida)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: impotencia (poco frecuente)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: cansancio, edema (frecuente)

Las siguientes reacciones adversas se han observado también con algunos antagonistas beta-adrenérgicos: alucinaciones, psicosis, confusión, extremidades frías/cianóticas, fenómeno de Raynaud, sequedad de ojos y toxicidad óculo-mucocutánea de tipo practolol.

Hidroclorotiazida

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos adversos que se han notificado con el uso de la hidroclorotiazida sola incluyen lo siguiente:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones anafilácticas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, deshidratación, gota, diabetes mellitus, alcalosis metabólica, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, hipocloremia, e hipercalcemia), hiperglucemia, hiperamilasemia.

Trastornos psiquiátricos: apatía, estado de confusión, depresión, nerviosismo, alteraciones del sueño, agitación.

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, bajo nivel de consciencia, coma, dolor de cabeza, mareo, parestesia, paresia.

Trastornos oculares: xantopsia, visión borrosa, miopía (agravada), disminución de lagrimeo

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.

Trastornos cardiacos: arritmias cardiacas, palpitaciones.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática, trombosis, embolia, shock.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: distrés respiratorio, pneumonitis, neumonía intersticial y edema pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: boca seca, náuseas, vómitos, molestias estomacales, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, íleo paralítico, flatulencia, sialoadenitis, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares: ictericia colestática, colecistitis.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, púrpura, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, rash, lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrosante, necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: espasmos musculares, mialgia.

Trastornos renales y urinarios: disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, glucosuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, pirexia, fatiga, sed.

Investigaciones: cambios en el electrocardiograma, aumento del colesterol en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas:

Nebivolol

Las siguientes interacciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.

Combinaciones no recomendadas:

Antiarrítmicos de Clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular y puede aumentar el efecto inotrópico negativo (ver Advertencias y precauciones especiales).

Antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo / diltiazem: influencia negativa sobre la contractibilidad y la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con beta-bloqueantes puede producir una profunda hipotensión y un bloqueo atrioventricular (ver Advertencias y precauciones especiales).

Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



central puede empeorar la insuficiencia cardiaca por un descenso del tono simpático a nivel central (reducción de la frecuencia cardiaca y del gasto cardíaco, vasodilatación) (ver Advertencias y precauciones especiales). Una interrupción brusca, particularmente si es previa a la discontinuación de un beta-bloqueante, puede incrementar el riesgo de “hipertensión de rebote”.

Combinaciones que deben usarse con precaución

Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (Amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrio-ventricular.

Anestésicos – líquidos volátiles halogenados:

El uso concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión (ver Advertencias y precauciones especiales). Como regla general, se debe evitar la interrupción repentina del tratamiento beta-bloqueante. El anestesista debe ser informado cuando el paciente esté tomando Nebilet Plus.

Insulina y fármacos antidiabéticos orales: aunque nebivolol no afecta los niveles de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).

Baclofeno (medicamento antiespasmódico), amifostina (medicamento antineoplásico): el uso concomitante con antihipertensivos puede incrementar la caída en la presión arterial, consecuentemente, por lo que la dosis del medicamento antihipertensivo se debe ajustar adecuadamente.

Combinaciones a tener en cuenta

Glucósidos digitálicos: el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción atrio-ventricular. Los estudios clínicos con nebivolol no han mostrado ninguna evidencia clínica de interacción. Nebivolol no modifica la cinética de la digoxina.

Antagonistas del calcio del tipo de las dihidropiridinas (amlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino): el uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro subsiguiente de la función ventricular sistólica en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antipsicóticos, antidepresivos (tricíclicos, barbitúricos y fenotiazinas): el uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los beta-bloqueantes (efecto aditivo).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE): no afectan al efecto reductor de la presión sanguínea del nebivolol.

Agentes simpatomiméticos: el uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas beta-adrenérgicos. Los agentes beta-adrenérgicos pueden no oponerse a la acción alfa-adrenérgica de ciertos agentes simpatomiméticos con ambos efectos tanto alfa como beta adrenérgicos (riesgo de hipertensión, bradicardia severa y bloqueo cardíaco).

Hidroclorotiazida

Interacciones potenciales relacionadas a hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

Litio:

Las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar cuando se usa concomitantemente con hidroclorotiazida. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Nebiliet Plus en combinación con litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Medicamentos que afectan los niveles de potasio:

El efecto de depleción de potasio de la hidroclorotiazida (ver Advertencias y precauciones especiales) puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo: otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Uso concomitante con precaución:

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE):

Los AINE (es decir, ácido acetilsalicílico (> 3g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos.

Sales de calcio:

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se tiene que prescribir suplementos de calcio, los niveles séricos de calcio deben monitorizarse y se debe ajustar la dosis de calcio convenientemente.

Glucósidos digitálicos:

La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.

Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:

Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre Nebilet Plus con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.)

Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina):

El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.

Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulina):

El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético (ver Advertencias y precauciones especiales)

Metformina:

La metformina debe usarse con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.

Betabloqueantes y diazóxido:

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes, diferentes de nebivolol, y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina):
El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfipirazona y alopurinol):

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Amantadina:

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Salicilatos:

En caso de dosis altas de salicilatos, la hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.

Ciclosporina:

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones como la gota.

Medio de contraste yodado

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con altas dosis de yodo. Los pacientes deberían ser rehidratados antes de la administración.

Interacciones potenciales relacionadas con Nebivolol e Hidroclorotiazida:

Uso concomitante a tener en cuenta

Otros medicamentos antihipertensivos:

Se pueden dar efectos hipotensores aditivos o potenciación de los mismos durante el tratamiento concomitante con otros medicamentos antihipertensivos.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, drogas narcóticas y alcohol:
La administración concomitante de Nebilet Plus con estos medicamentos puede aumentar el efecto hipotensor y/o producir hipotensión postural.

Interacciones farmacocinéticas:

Nebivolol

Dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo del nebivolol, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina y quinidina puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia intensa y reacciones adversas.

La administración conjunta de cimetidina incrementó los niveles plasmáticos de nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó la farmacocinética de nebivolol. Dado que Nebilet Plus puede tomarse con las comidas, y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden co-prescribirse. Combinando nebivolol con nicardipino se incrementaron ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico. La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética de nebivolol. Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina.

Hidroclorotiazida

La absorción de hidroclorotiazida está alterada en presencia de resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, resinas de colestiramina y de colestipol).

Agentes Agentes citotóxicos:

Con el uso de hidroclorotiazida al mismo tiempo que agentes citotóxicos (por ejemplo ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato) cabe esperar una toxicidad aumentada en la médula ósea (en particular granulocitopenia).

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Nebilet Plus 5 mg/12,5 mg y Nebilet Plus 5 mg/25 mg están indicados para el tratamiento de la hipertensión esencial.

Adultos:

La dosis es de un comprimido al día, preferentemente a la misma hora del día.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Pacientes con insuficiencia renal:

Nebilet Plus no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave (ver también Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales)

Pacientes con insuficiencia hepática:

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada son limitados. Por lo tanto, la administración de Nebilet Plus en estos pacientes está contraindicada.

Pacientes de edad avanzada:

Dada la limitada experiencia en pacientes mayores de 75 años, la administración en estos pacientes se debe realizar con precaución y se deben monitorizar de forma continuada.

Población pediátrica:

La eficacia y seguridad de Nebilet Plus en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles. Por lo tanto no se recomienda el uso en niños y adolescentes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcance al Recurso de Reposición a la Resolución No. 2018044722 emitida mediante Acta No. 26 de 2018, numeral 3.1.4.2 con el fin de:

- Tener en cuenta el estudio adjunto basado en las Guías Europeas de Manejo de la Hipertensión Arterial de la ESC (European Society of Cardiology) y la ESH (European Society of Hypertension), para el estudio del recurso de reposición en referencia, en el cual se solicita analizar nuevamente la documentación y considerar como texto a incluir en la sección de indicaciones, el que fuera pedido y soportado técnicamente de manera inicial esto es, Indicación: Tratamiento de hipertensión esencial.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la indicación debe ser únicamente la siguiente y no como se encuentra en el Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.2:

Indicaciones:

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Pacientes hipertensos que requieran terapia dual que incluya betabloqueador y diurético tiazídico.

- 3.1.4.3. CARIVALAN® 6,25MG / 5MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA**
CARIVALAN® 12,5MG / 5MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA
CARIVALAN® 12,5MG / 7,5MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA
CARIVALAN® 25MG / 5MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

Expediente : 20134555
Radicado : 2017142434 / 20181086778
Fecha : 30/01/2019
Interesado : Les Laboratories Servier

Composición:

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

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película.

Indicaciones:

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

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias especiales

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

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

Medición de la frecuencia cardíaca

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

Arritmias cardíacas

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

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

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

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

Uso en pacientes con una frecuencia cardíaca baja

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Combinación con bloqueantes de canales de calcio

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

Insuficiencia cardíaca crónica

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

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

Ictus

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

Función visual

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

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones de uso

Suspensión del tratamiento

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

Función renal en insuficiencia cardíaca congestiva

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

Pacientes con hipotensión

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

Fibrilación auricular – Arritmias cardíacas

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

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

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

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Pacientes diabéticos

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

Enfermedad vascular periférica

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

Anestesia y cirugía mayor

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

Tirotoxicosis/hipertiroidismo

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Lentes de contacto

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

Hipersensibilidad

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

Psoriasis

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

Feocromocitoma

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

Otras precauciones

Debido a la limitada experiencia clínica, carvedilol no debe utilizarse en pacientes con hipertensión lábil o secundaria, hipotensión ortostática, miocarditis aguda, obstrucción hemodinámicamente importante de las válvulas cardíacas o del tracto de salida ventricular, enfermedad arterial periférica en etapa terminal o tratamiento concomitante con antagonistas de los receptores α_1 o agonistas de los receptores α_2 .

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Interacciones:

No se han observado interacciones entre carvedilol e ivabradina en un estudio de interacción realizado con voluntarios sanos. A continuación se proporciona la



información sobre las interacciones con otros productos que son conocidos por los principios activos individuales.

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

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

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

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

Uso concomitante contraindicado:

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
Inhibidores potentes del CYP3A4 (antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona)	Ivabradina <i>Uso concomitante contraindicado</i>	Interacción farmacocinética: El uso concomitante de ivabradina con inhibidores potentes del CYP3A4 está contraindicado. Los inhibidores potentes del CYP3A4 ketoconazol (200 mg una vez al día) y josamicina (1 g dos veces al día) aumentaron la exposición plasmática media de ivabradina de 7 a 8 veces. (ver sección 4.3)
	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Durante el tratamiento concomitante con carvedilol, hay que vigilar con especial cuidado a aquellos pacientes que reciban inhibidores de las enzimas del citocromo P450 (ej. cimetidina, fluoxetina, verapamilo, ketoconazol, haloperidol, eritromicina).
Inhibidores moderados del CYP3A4 (diltiazem, verapamilo)	Ivabradina <i>Uso concomitante contraindicado</i>	Interacción farmacocinética y farmacodinámica: Estudios específicos de interacción en voluntarios sanos y pacientes han demostrado que la asociación de ivabradina con los fármacos reductores de la frecuencia cardíaca diltiazem o verapamilo produjo un aumento de la exposición a la ivabradina (incremento de la AUC de 2 a 3 veces) y un descenso adicional de la frecuencia cardíaca de 5 lpm (ver sección 4.3).
	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Al administrar carvedilol con diltiazem, verapamilo, se han observado casos aislados de alteraciones en la conducción (raramente con efecto hemodinámico). Por lo tanto, y tal y como ocurre con otros fármacos con actividad beta-bloqueante, se recomienda someter al paciente a una cuidadosa monitorización del electrocardiograma y de la presión arterial al administrarle conjuntamente antagonistas del calcio tipo verapamilo o diltiazem, debido al riesgo de alteración del bloqueo AV.

Uso concomitante no recomendado:

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 10 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso concomitante con precaución:

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
Inhibidores moderados del CYP3A4 (diferentes a diltiazem, verapamilo) ej. Fluconazol	Ivabradina <i>Uso concomitante con precaución</i>	El uso concomitante de ivabradina con otros inhibidores moderados del CYP3A4 (ej. fluconazol) puede plantearse a la dosis inicial de 2,5 mg, dos veces al día, siempre que la frecuencia cardíaca en reposo sea superior a 70 lpm y con monitorización de la frecuencia cardíaca.
Enzimas inductoras del Citocromo P450	Ivabradina <i>Uso concomitante con precaución</i>	Los inductores del CYP3A4 (ej. rifampicina, barbitúricos, fenitoína, <i>Hypericum perforatum</i> [hierba de San Juan]) pueden reducir la exposición y la actividad de la ivabradina. El uso concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4 puede requerir un ajuste de la dosis de ivabradina. Se observó que la asociación de ivabradina a la dosis de 10 mg, dos veces al día, con la hierba de San Juan reducía a la mitad el AUC de ivabradina. Deberá restringirse la ingesta de hierba de San Juan durante el tratamiento con ivabradina.
	Carvedilol <i>Uso concomitante con rifampicina con precaución</i>	En un estudio con 12 sujetos sanos, la administración de rifampicina con carvedilol redujo las concentraciones plasmáticas de carvedilol en un 70%, probablemente por inducción de la glicoproteína-P. Esto provocó una disminución en la absorción intestinal del carvedilol y un efecto antihipertensivo.
Cimetidina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Cimetidina aumentó el AUC en un 30% pero no causó cambios en la C _{máx} . Se requiere precaución en aquellos pacientes que reciben inductores de oxidasas de función mixta como cimetidina, ya que los niveles séricos de carvedilol pueden verse incrementados. Sin embargo, basado en el efecto de la cimetidina relativamente pequeño sobre los niveles de carvedilol, la posibilidad de cualquier interacción clínicamente importante es mínima.
Fluoxetina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	En un estudio aleatorizado, cruzado, en 10 pacientes con insuficiencia cardíaca, la coadministración de carvedilol con fluoxetina, un fuerte inhibidor del CYP2D6, resultó en la inhibición estereoselectiva del metabolismo del carvedilol con un aumento del 77% en el AUC del enantiómero R (+). Sin embargo, no se observaron diferencias en los eventos adversos, la

Acta No. 10 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
		presión arterial o la frecuencia cardíaca entre los grupos de tratamiento.
Glucósidos cardíacos (digoxina, digitoxina)	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Las concentraciones de digoxina y digitoxina aumentan cuando se administra concomitantemente digoxina y carvedilol. Digoxina, digitoxina y carvedilol prolongan el tiempo de conducción AV y, por lo tanto, se recomienda monitorizar los niveles de digoxina al iniciar, ajustar o interrumpir el tratamiento con Carivalan.
Ciclosporina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	En dos estudios de trasplante de riñón y corazón, los pacientes que recibieron ciclosporina vía oral experimentaron un incremento de la concentración plasmática de ciclosporina tras la iniciación del tratamiento con carvedilol. Parece ser que el carvedilol incrementa la absorción de ciclosporina oral inhibiendo la actividad de la glicoproteína P intestinal. Para mantener los niveles terapéuticos, fue necesario reducir la dosis de ciclosporina en un 30% de los pacientes, mientras que otros pacientes no requirieron ajuste de dosis. De media, la dosis se redujo en estos pacientes un 20% aproximadamente. Debido a la amplia variabilidad interindividual en el ajuste de dosis, se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con Carivalan y ajustar la dosis de ciclosporina adecuadamente. No es esperable una interacción entre la administración de ciclosporina vía intravenosa y el tratamiento concomitante con carvedilol.
Insulina y antidiabéticos orales	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Los beta-bloqueantes pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes de la insulina y de los hipoglucemiantes orales. Los síntomas de una hipoglucemia pueden estar enmascarados o atenuados (especialmente la taquicardia). Por lo tanto, se recomienda un control regular de la glucemia en pacientes tratados con insulina o hipoglucemiantes orales.
Depletores de Catecolaminas	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	En pacientes que toman concomitantemente fármacos con propiedades beta-bloqueantes (como carvedilol) y fármacos que pueden producir una depleción de catecolaminas (p.ej. reserpina, guanitidina, metildopa,

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

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

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

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

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se requiere un cambio de posología, se debe realizar un reajuste de los componentes individuales, asegurando que el paciente mantenga una dosis óptima de carvedilol e ivabradina. Se recomienda que la decisión de reajustar el tratamiento se tome disponiendo de mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas.

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

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

Insuficiencia renal

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

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

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

Insuficiencia hepática

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

Carivalan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Ver Anexo folio.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Recurso de Reposición a la Resolución No. 2018033453 emitida mediante Acta No. 20 de 2018, numeral 3.1.4.3 con el fin de:

- Revocar la Resolución 2018033453 del 02 de agosto de 2018, por la cual se negó la evaluación farmacológica de los productos Carivalan ® 12.5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película, Carivalan ® 12.5 mg/7.5 mg comprimidos recubiertos con película, Carivalan ® 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 20 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.3., por cuanto la argumentación no desvirtúa la preocupación de la Sala frente a conveniencia de la asociación a dosis fija, si bien puede aumentar la adherencia, dificulta los ajustes individuales de dosis que a juicio de la sala no confiere un balance beneficio riesgo favorable.

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. TAPENTADOL 4mg/ml SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20158294
Radicado : 20191023226
Fecha : 11/02/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:
Cada mililitro de solución oral contiene 4 mg de tapentadol clorhidrato

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Forma farmacéutica:
Solución oral

Indicaciones:

Indicado para el manejo del dolor agudo y crónico de cualquier etiología, de intensidad moderada a severa.

Contraindicaciones:

En pacientes con hipersensibilidad a tapentadol o a cualquiera de los excipientes

- En situaciones en las que las sustancias activas con actividad agonista de los receptores de opioides mu esté contraindicada; es decir, pacientes con depresión respiratoria significativa (en ámbitos no monitorizados o en la ausencia de equipo de reanimación), y en pacientes con asma bronquial o hipercapnia aguda o grave.
- En cualquier paciente que tenga o que se sospeche que tenga íleo paralítico.
- En pacientes con intoxicación aguda con alcohol. hipnóticos, analgésicos de acción central, o sustancias activas psicotrópicas

Precauciones y advertencias:

Potencial de abuso y adicción/síndrome de dependencia. Tapentadol 4mg / ml solución oral tiene potencial de abuso y adicción. Esto se deberá considerar al prescribir o dispensar. Tapentadol 4 mg/ml solución oral en situaciones en las que haya preocupación acerca del aumento en el riesgo del uso inadecuado, abuso, adicción, o por recreación. Todos los pacientes tratados con sustancias activas que tengan actividad agonista de los receptores de opioides mu deberán ser vigilados cuidadosamente para signos de abuso y adicción. Depresión respiratoria.

A dosis elevadas o en pacientes sensibles al agonista de los receptores de opioides mu, Tapentadol 4mg/ml solución oral puede producir depresión respiratoria relacionada a la dosis. Por lo tanto, Tapentadol 4mg/ml solución oral se deberá administrar con precaución en pacientes con funciones respiratorias deterioradas. Se deberán considerar analgésicos no agonistas de los receptores de opioides mu alternativos y Tapentadol 4mg/ml solución oral se deberá emplear solo bajo supervisión médica cuidadosa a la dosis más baja eficaz en tales pacientes. Si se presenta depresión respiratoria, esta se deberá tratar como cualquier depresión respiratoria inducida por agonistas de los receptores opioides mu.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lesión craneal y aumento de la presión intracraneal Tapentadol 4mg/ml solución oral no se deberá utilizar en pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono tales como aquellos con evidencia de aumento de la presión intracraneal, deterioro de la consciencia, o coma. Los analgésicos con actividad agonista de los receptores de opioides mu pueden enmascarar el curso clínico de los pacientes con lesión cerebral. Tapentadol 4mg/ml solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con lesión cerebral y tumores cerebrales.

Convulsiones Tapentadol 4mg/ml solución oral no se ha evaluado de forma sistemática en pacientes con algún trastorno convulsivo, y dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. No obstante, como con otros analgésicos con actividad agonista de opioides mu Tapentadol 4mg/ml solución oral no se recomienda en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos o con cualquier padecimiento que ponga al paciente en riesgo de convulsiones. Daño renal Tapentadol 4mg/ml solución oral no se ha estudiado en ensayos de eficacia controlados en pacientes con daño renal grave; por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Daño hepático Los pacientes con daño hepático leve y moderado muestran un incremento de 2 y 4.5 veces en la exposición sistémica, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. Tapentadol 4mg/ml solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con daño hepático moderado especialmente tras el inicio del tratamiento. Tapentadol 4mg/ml solución oral no se ha estudiado en pacientes con daño hepático grave y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población. **Uso en enfermedad pancreática y de los ductos biliares** Las sustancias activas con actividad agonista de los receptores de opioides mu pueden provocar espasmo del esfínter de Oddi. Tapentadol 4mg/ml solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con enfermedad de los ductos biliares, incluida la pancreatitis aguda. **Agonistas y antagonistas combinados de opioides** Se deberá tener cuidado al combinar Tapentadol 4mg/ml solución oral con agonistas y antagonistas de opioides mu combinados (como pentazocina y nalbufina) o agonistas parciales de opioides mu (como buprenorfina). En pacientes mantenidos con buprenorfina para el tratamiento de dependencia de opioides, se deberán considerar opciones alternativas de tratamiento (como, por ejemplo, suspensión temporal de buprenorfina), si se vuelve necesaria la administración de los agonistas completos mu (como tapentadol) en los casos de dolor agudo. Con el uso combinado con buprenorfina, se han reportado requerimientos de dosis más altas de los agonistas completos de

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



receptores mu y se requiere de la supervisión estrecha de eventos adversos tales como la depresión respiratoria en tales circunstancias.

No debe usarse durante la lactancia.

No se recomienda tomar tapentadol durante e inmediatamente antes del parto y del alumbramiento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas medicamentosas que presentaron los pacientes en los ensayos controlados de placebo con Tapentadol 4mg/ml solución oral fueron predominante de intensidad leve y moderada. Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes fueron en el sistema gastrointestinal y en el sistema nervioso central (náusea, vómito, somnolencia, mareo y cefalea).

La tabla siguiente enlista las reacciones adversas medicamentosas que se identificaron con los ensayos clínicos realizados con otra formulación de liberación intermedia de tapentadol comprimidos con recubrimiento de película) y del ámbito de comercialización posterior al registro. Se enlistan por clase y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy comunes (<1/10); comunes (<1/100 a < 1/10); poco comunes (<1/1,000 a < 1/100); raras (<1/10,000 a < 1/1,000); muy raras (< 1/10,000), se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles).

Clase de sistemas y órganos	Frecuencia			
	Muy común	Común	Poco común	Raro
Trastornos del sistema inmune				Hipersensibilidad al medicamento *
Trastornos metabólicos y de la nutrición		Pérdida del apetito		

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, estado de confusión, alucinaciones, trastornos del sueño, y	Estado de ánimo deprimido, desorientación, agitación, nerviosismo,	Pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, y cefalea	Temblores	Alteración de la atención, deterioro de la memoria, presíncope, sedación, ataxia, disartria, hipoestesia, parestesia, y	Convulsión, nivel deprimido de la consciencia, y coordinación anormal
Trastornos oculares			Trastornos visuales	
Trastornos cardiacos			Hipertensión y palpitaciones	Hipotensión
Trastornos vasculares		Rubefacción	Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			Depresión respiratoria, disminución en la saturación de oxígeno, y disnea	

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	Náusea y vómito	Estreñimiento, diarrea, dispepsia, y vómito	Molestia abdominal	Deterioro en el vaciamiento
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Prurito, hiperhidrosis, y exantema	Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares	Sensación de pesadez	
Trastornos renales y urinarios			Disuria y polaquiuria	
Trastornos generales y molestias en el sitio		Astenia, fatiga, sensación de cambio de temperatura	Síndrome de abstinencia del medicamento,	

Los ensayos clínicos realizados usando otra formulación de liberación intermedia de tapentadol (comprimidos con recubrimiento de película) con exposición del paciente hasta por 90 días han mostrado poca evidencia de síntomas de abstinencia tras las suspensiones abruptas y estos fueron generalmente clasificados como leves, cuando se presentaron. No obstante, los médicos deberán estar vigilantes de los síntomas de abstinencia y de tratar a los pacientes en consecuencia si se presentaran. Se sabe que el riesgo de ideas suicidas y de suicidio consumado es superior en pacientes que padecen dolor crónico. Además, las sustancias con influencia marcada en el sistema monoaminérgico se han asociado con un aumento en el riesgo de tendencia suicida en pacientes que padecen de depresión, especialmente al inicio del tratamiento. Los datos de tapentadol de los ensayos clínicos y de los informes posteriores al registro no brindan evidencia de un aumento en el riesgo. Reporte de sospecha de reacciones adversas Es importante el reporte de la sospecha de reacciones adversas después del registro del producto farmacéutico. Esto permite la supervisión continua del balance riesgo-beneficio del producto medicinal.

Interacciones:

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los productos farmacéuticos como benzodiacepinas, barbitúricos y opioides (analgésicos, antitusivos o tratamientos de sustitución) puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria si se toma en combinación con tapentadol 20 mg/ml solución oral. Los depresores del sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés) (p. ej., benzodiacepinas, antipsicóticos, antihistamínicos H1, opioides, o alcohol) pueden aumentar el efecto sedante de tapentadol y perjudicar la vigilancia. Por lo tanto, cuando se contemple una terapia combinada de Tapentadol 4mg/ml solución oral con algún depresor respiratorio o del CNS, se deberá considerar la reducción de la dosis de uno o ambos agentes.

Agonistas y antagonistas de opioides combinados

Se deberá tomar precaución al combinar Tapentadol 4mg/ml solución oral con agonistas y antagonistas combinados de opioides mu (como pentazocina y nalbufina) o agonistas parciales de opioides mu (como buprenorfina). En casos aislados hubo reportes del síndrome de serotonina en una conexión temporal con el uso terapéutico de tapentadol en combinación con productos farmacéuticos serotoninérgicos tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés). Los signos del síndrome de serotonina pueden ser, por ejemplo, confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclono y diarrea. La abstinencia de los productos farmacéuticos serotoninérgicos usualmente provoca una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas. La principal ruta de eliminación para tapentadol es la conjugación con ácido glucurónico mediado vía uridina difosfato transferasa (UGT), principalmente las isoformas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7.

Por lo tanto, la administración concomitante con inhibidores potentes de estas enzimas (p. ej., ketoconazol, fluconazol, y ácido meclofenámico) pueden llevar al aumento de la exposición sistémica de tapentadol. Para los pacientes con tratamiento con tapentadol, se deberá tener precaución si se inicia o suspende la administración concomitante de medicamentos inductores potentes de enzimas (p. ej., rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan [*hypericum perforatum*]), ya que esto puede ocasionar la disminución de la eficacia o el riesgo de efectos adversos, respectivamente. El tratamiento con Tapentadol 4mg/ml solución oral se deberá evitar en pacientes que se encuentren recibiendo inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) o que los hayan tomado dentro de los últimos 14 días debido a los efectos potenciales aditivos en las concentraciones de noradrenalina sináptica, lo que puede resultar en eventos adversos cardiovasculares, tales como crisis hipertensiva.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El régimen de dosis se deberá personalizar según la intensidad del dolor al que se esté tratando, a la experiencia previa de tratamiento y la capacidad de supervisar al paciente. Los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis únicas de 50 mg de tapentadol como solución oral administrada cada 4 a 6 horas. Pudieran ser necesarias dosis superiores dependiendo de la intensidad del dolor y del historial de requerimientos analgésicos del paciente. En el primer día de administración, se puede tomar una dosis adicional tan pronto como una hora después de la dosis inicial, si no se logra el control del dolor. Entonces la dosis se deberá titular de forma individual a un nivel que brinde analgesia adecuada y que minimice los efectos no deseables bajo estrecha supervisión del médico prescriptor. No se han estudiado las dosis diarias totales superiores a 700 mg de tapentadol en el primer día de tratamiento y las dosis diarias de mantenimiento superiores a 600 mg de tapentadol y, por lo tanto, no se recomiendan. Como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de tapentadol se debe evaluar de forma continua.

Tabla para el cálculo de Tapentadol 4 mg/ml solución oral:

Tabla para el cálculo de Tapentadol 4 mg/ml solución oral: Dosis unitaria de tapentadol que se va a utilizar	Volumen (ml) que se administrará
25 mg	6,25 ml
50 mg	12,5 ml
75 mg	18,75 ml
100 mg	25 ml

Discontinuación del tratamiento

Se podrían presentar síntomas de abstinencia después de la discontinuación abrupta del tratamiento con tapentadol. Cuando un paciente ya no requiera terapia con tapentadol, pudiera ser aconsejable titular la dosis de forma gradual para evitar los síntomas de abstinencia.

Daño renal

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con daño renal leve o moderado, no se requiere de ajuste de dosis. Tapentadol 4mg/ml solución oral, no se ha estudiado en ensayos controlados de eficacia con daño renal grave; por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Daño hepático

En pacientes con daño hepático leve no se requiere de ajuste de la dosis. Tapentadol 4mg/ml solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con daño hepático moderado. El tratamiento en estos pacientes se deberá iniciar con 25 mg de tapentadol como solución oral y no se deberá administrar con mayor frecuencia a una vez cada 8 horas. No se recomienda el inicio de la terapia a una dosis diaria mayor a 150 mg de tapentadol. El tratamiento posterior deberá reflejar el mantenimiento de la analgesia con tolerabilidad aceptable que se logrará acortando o prolongando el intervalo de administración de la dosis.

Tapentadol 4mg/ml solución oral no se ha estudiado en pacientes con daño hepático grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Pacientes geriátricos (personas con 65 años de edad y más).

En general, no se requiere de adaptación de la dosis en pacientes geriátricos. Sin embargo, como los pacientes geriátricos tienen mayor probabilidad de tener función renal y hepática disminuida, se deberá tomar precaución en la selección de dosis como se recomienda.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tapentadol 4mg/ml solución oral en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Por tal motivo, no se recomienda usar Tapentadol 4mg/ml solución oral en esta población.

Método de administración

Tapentadol 4mg/ml solución oral se puede tomar con o sin alimentos. Tapentadol 4mg/ml solución oral se puede tomar no diluido o diluido en agua o con cualquier bebida no alcohólica. Hay una jeringa oral con un adaptador adjunto en el paquete que se recomienda utilizar para tomar el volumen exacto necesario del frasco que corresponda a la dosis única prescrita de tapentadol.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Tapentadol 4mg/ml solución oral se puede tomar por medio de tubos enterales; p. ej., tubos de gastronomía endoscópica nasogástrica o percutánea (PEG).

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información aportada por el interesado no justifica la nueva concentración por el contrario se presta para errores de medicación al disponer de varias concentraciones. Adicionalmente, la concentración propuesta hace que los ajustes posológicos sean difíciles de aplicar en la práctica.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1. EXEMESTANO 25 mg

Expediente : 20157751
Radicado : 20191016367
Fecha : 31/01/2019
Interesado : Clinicos y Hospitalarios de Colombia S.A.
Fabricante : S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Exemestano

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo del producto de la referencia, con fines de solicitud de Registro Sanitario nuevo.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- 1. Allegar el soporte bibliográfico de la clasificación biofarmacéutica a la cual pertenece el Exemestano de conformidad con lo establecido en el link <https://www.invima.gov.co/images/bioequivalencia/BCS-principios-activos-que-deben-presentar-estudios-de-bioequivalencia.pdf>**
- 2. Diligenciar el formato ASS-RSA-FM079, con la información requerida del producto test fecha de fabricación, tamaño y número de lote.**
- 3. Allegar evidencia legal de la relación entre Actavis Group y el fabricante S.C. Sindan Pharma S.R.L**
- 4. Allegar resultados de la estabilidad del analíto(s) y del patrón interno en las soluciones stock y de trabajo, y en las muestras durante todo el período de almacenamiento y las condiciones de procesamiento (numeral 7.5 de la resolución 1124 de 2016), con soportes analíticos (cromatogramas 20% del total obtenido que permitan trazabilidad).**
- 5. Aclarar por qué allega información de validación del producto Metrotexate 25mg/mL producto que no corresponde con su solicitud (folio 1688 a 1699).**
- 6. Aclarar si para la fabricación del producto farmacéutico, el principio activo tiene varios fabricantes, por cuanto allega información para Exemesteno de dos fabricantes: Cedaburg Pharmaceuticals-USA y Scino Pharma Taiwan – Taiwan, tenga en cuenta que debe dar cumplimiento a la guía de modificaciones de la OMS y realizar las pruebas requeridas de acuerdo al impacto en el producto. Adicionalmente allegar un certificado de análisis del fabricante del Principio activo a utilizar.**
- 7. Allegar la validación de la metodología analítica completa, incluyendo los datos primarios, y soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



8. Tenga en cuenta que el análisis de las muestras debe llevarse a cabo después de la validación del método analítico. Antes del inicio del análisis de las muestras de los sujetos, el desempeño del método bioanalítico debe haber sido verificado (numeral 7.5 de la resolución 1124 de 2016).
9. Allegar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro.
10. Considerando que el estudio fue realizado en 2008, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.

3.1.7.2. RIVAROXABAN 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20158693
Radicado : 20191029538
Fecha : 19/02/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

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

1. Allegar a fórmula cuali-cuantitativa del producto Rivaroxaban 10mg tableta y Ribaroxaban 20mg tableta.
2. Al optar a bioexención por proporcionalidad de dosis frente al biolote aprobado, fabricado en la planta ubicada en Cali, Colombia, debe dar cumplimiento con lo establecido en la resolución 1124 de 2016. Presentar los

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



perfiles de disolución a los pH 1,2, 4,5 y 6.8 junto con el informe de validación con los soportes analíticos que permitan tener trazabilidad. Tenga en cuenta que la validación debe ser desarrollada previo a los perfiles de disolución.

3. Allegar los perfiles en ausencia de surfactante lauril sulfato de sodio en el medio de disolución y la justificación de la elección (numeral 10.6 de la resolución 1124).
4. Este trámite está condicionado al concepto que se dé al radicado 20191028544 expediente 20158636 del producto rivaroxaban 20mg tableta, para ser viable la presentación de bioexención del Producto Rivaroxaban 10mg.

Tenga en cuenta que la transferencia de la técnica analítica para los perfiles que presenta a pH 4.5 realizados por Quasfar frente a la técnica de Genfar no dan cumplimiento, se evidencia diferencias entre los métodos presentados (como es diferente cromatografo, volumen de inyección) sin evidencia de la prueba de aptitud del sistema y robustez entre las mismas que soporte que no tienen impacto estos cambios en los resultados obtenidos.

3.1.7.3. RIVAROXABAN 15 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20158705
Radicado : 20191029616
Fecha : 19/02/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 15 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- 1. Allegar a fórmula cuali-cuantitativa del producto Rivaroxaban 15mg tableta y Ribaroxaban 20mg tableta.**
- 2. Al optar a bioexención por proporcionalidad de dosis frente al biolote aprobado, fabricado en la planta ubicada en Cali, Colombia, debe dar cumplimiento con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016. Presentar los perfiles de disolución a los pH 1,2, 4,5 y 6.8 junto con el informe de validación con los soportes analíticos que permitan tener trazabilidad. Tenga en cuenta que la validación debe ser desarrollada previo a los perfiles de disolución.**
- 3. Allegar los perfiles en ausencia de surfactante lauril sulfato de sodio en el medio de disolución y la justificación de la elección. (numeral 10.6 de la Resolución 1124).**
- 4. Este trámite está condicionado al concepto que se dé al radicado 20191028544 expediente 20158636 del producto rivaroxaban 20mg tableta, para ser viable la presentación de bioexención del Producto Rivaroxaban 15mg.**

Tenga en cuenta que el expediente 20158705 al ser consultado en la base de datos corresponde al producto Rivaroxaban 20mg y no a Rivaroxabam de 15mg, por lo tanto debe proceder a solicitar la corrección al grupo de registro sanitario.

Tenga en cuenta que la transferencia de la técnica analítica para los perfiles que presenta a pH 4.5 realizados por Quasfar frente a la técnica de Genfar no dan cumplimiento, se evidencia diferencias entre los métodos presentados (como es diferente cromatografo, volumen de inyección) sin evidencia de la prueba de aptitud del sistema y robustez entre las mismas que soporte que no tienen impacto estos cambios en los resultados obtenidos.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.4. RIVAROXABAN 20 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20158636
Radicado : 20191028544
Fecha : 18/02/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para el producto de la referencia.

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

- **Aclarar por qué en la carta de solicitud cita producto Rivaroxaban de 20mg, pero en el formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia presentan otras concentraciones.**
- **El Rivaroxaban de acuerdo a la clasificación biofarmaceutica (BCS) corresponde a la clase II no puede optar para bioexención al presentar cambio de la planta de fabricación, adicional se evidencia diferencia de tamaño del lote, por lo anterior debe allegar el estudio in vivo para el producto fabricado en Cali Colombia frente al producto de referencia Xarelto 20mg.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**
- **Dar cumplimiento con lo establecido en el numerales 7.3.1 y 7.8 de la resolución 1124 de 2016, que establece que el producto test presentado para estudio de bioequivalencia debe ser idéntico al producto farmacéutico que**

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se presenta para obtención de registro sanitario; adicionalmente allegar declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro. Frente a lo revisado presenta diferencias entre la información farmacéutica del producto para las solicitudes presentadas de obtención de registro nuevo (expediente 20158642 radicado 20191028684) y estudio de bioequivalencia (2019108544 expediente 20158636).

- Si bien presenta perfiles de disolución como bioexención, no aplica por las razones expuestas, se aclara que debe tener concepto de aprobación el estudio in vivo con el fabricante que presentan en la solicitud para obtención de registro.

Al ser presentados los perfiles de disolución frente al biolote aprobado debe:

- Allegar los perfiles comparativos de disolución a los pH's: 1,2, 4,5 y 6,8 dando cumplimiento a la resolución 1124 de 2016, adicionalmente allegar la validación, los anteriores deben ser presentados con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%).
- Allegar los perfiles en ausencia de surfactante lauril sulfato de sodio en el medio de disolución y la justificación de la elección (numeral 10.6 de la Resolución 1124).
- Allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar datos tabulados de los perfiles de disolución para los tres pH's establecidos por la Resolución 1124 de 2016 y el 20% de los cromatogramas donde se evidencien las respuestas obtenidas.

Tenga en cuenta que la transferencia de la técnica analítica para los perfiles que presenta a pH 4.5 realizados por Quasar frente a la técnica de Genfar no dan cumplimiento, se evidencia diferencias entre los métodos presentados (como es diferente cromatografo, volumen de inyección) sin evidencia de la prueba de aptitud del sistema y robustez entre las mismas que soporte que no tienen impacto estos cambios en los resultados obtenidos.

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.5. METOPROLOL TABLETAS RECUBIERTAS 50 MG

Expediente : 19992946
Radicado : 20191033577
Fecha : 25/02/2019
Interesado : Laboratorio Profesional Farmaceutico Laproff S.A.
Fabricante : Laboratorio Profesional Farmaceutico Laproff S.A.

Composición: Cada tableta con recubierta contiene 50 mg de Metoprolol Tartrato

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar para Metoprolol 50mg, la documentación correspondiente para la bioexención por el BCS o la documentación correspondiente para la bioexención por proporcionalidad de dosis. Se aclara que para optar a una bioexención por el BCS, cada concentración del producto test debe compararse frente al medicamento de referencia de la misma concentración del test. Ahora bien, para optar a una bioexención por proporcionalidad de dosis, las concentraciones menores deben compararse frente al biolote, es decir, frente al producto test que realizó y al cual se le aprobó el estudio in vivo. Los perfiles realizados para Metoprolol 50mg no se compararon frente a un biolote y tampoco frente al producto de referencia.**
2. **Allegar la etiqueta del producto de referencia Seloken de 50mg tabletas de Astrazeneca con el cual se realicen los perfiles de disolución.**
3. **Allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.**

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. **Allegar las secuencias cromatografías de los perfiles de disolución y las curvas de calibración de los estándares.**
5. **Justificar el uso de canastillas teniendo en cuenta que la forma farmacéutica del producto es tableta.**
6. **Allegar la validación completa de la metodología analítica para los perfiles de disolución, para los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1.2, 4,5, 6,8) incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%). Lo allegado solo se realizó a pH 1.2.**
7. **Aclarar si se realizó una dilución posterior a la toma de la muestra para las tabletas de 100mg y las tabletas de 50mg, es decir, si ambas fueron diluidas o ninguna fue diluida. Lo anterior, por cuanto en los resultados allegados, aunque el porcentaje disuelto es similar, las áreas son considerablemente diferentes (folios 71 y 72) entre la concentración de 100mg y de 50mg.**
8. **Se recuerda que el estudio de bioequivalencia debe allegarse junto con la solicitud de renovación por la vía tradicional.**

3.1.7.6. METOPROLOL TABLETAS 100 MG

Expediente : 19924180
Radicado : 20191033549
Fecha : 25/02/2019
Interesado : Laboratorio Profesional Farmaceutico Laproff S.A.
Fabricante : Laboratorio Profesional Farmaceutico Laproff S.A.

Composición: Cada tableta cubierta contiene 100 mg Metoprolol Tartrato

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.**
2. **Allegar la validación completa de la metodología analítica para los perfiles de disolución, para los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1.2, 4,5, 6,8) incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%). Lo allegado solo se realizó a pH 1.2.**
3. **Aclarar la adenda de validación, por cuanto indica que no se hará dilución en la preparación de la muestra (folio 205), sin embargo, en la validación y en el informe de los perfiles de disolución se indica que sí (folio 218 y 59). En caso de realizar dilución, aclarar las diferencias considerables entre las áreas de disolución entre la concentración de 100mg y de 50mg.**
4. **Allegar las secuencias cromatografías de los perfiles de disolución y las curvas de calibración de los estándares.**
5. **Justificar el uso de canastillas teniendo en cuenta que la forma farmacéutica del producto es tableta.**
6. **Allegar la etiqueta del producto de referencia Seloken de 100mg tabletas de Astrazeneca con el cual se realizaron los perfiles de disolución.**

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.7.7. LENZETTO 1,53 mg/DOSIS, SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN TRANSDÉRMICA

Expediente : 20118862
Radicado : 2017080124 / 20181195375
Fecha : 25/09/2018
Interesado : Gedeon Richter Colombia S.A.S.
Fabricante : Gedeon Richter PLC

Composición: Cada vial contiene 1.58 mg de Estradiol Hemihidrato

Forma farmacéutica: Solución tópica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008886 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.5.4 con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

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

Allegar los soportes legales que demuestren que el producto Evamist de Vivus es exactamente el mismo producto que el producto Lenzetto de Gedeon Richter. La información debe incluir además de la relación comercial, la composición de ambos productos y la evidencia de la transferencia de tecnología.

En caso de corresponder a productos diferentes, debe allegarse el estudio de bioequivalencia de acuerdo a los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016 y frente al Innovador.

3.1.7.8. TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE 300 mg

Expediente : 20141140
Radicado : 20181032315 / 20191027624
Fecha : 15/02/2019
Interesado : Strenuus Marketing S.A.S.
Fabricante : Mylan Laboratories Limited

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada tableta contiene 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato y 300 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018016058 emitido mediante Acta No. 29 de 2018, numeral 3.1.7.4 con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de Comisión Revisora, recomienda negar el estudio de bioequivalencia por cuanto no dio cumplimiento a los requerimientos solicitados en Acta No. 29 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.4., teniendo en cuenta que:

- El interesado no dio respuesta a cual es la relación existente entre el Patrocinador de estudio Matrix Laboratorios Ltda (nombrado dentro del cuerpo del estudio como fabricante), con el fabricante dado por el interesado Mylan Laboratories Limited.
- Lo allegado como soporte de la certificación del centro Bioanalítico Manipal AcuNova KH no permite verificar que agencia sanitaria lo expide, además de encontrarse incompleto.

3.1.7.9. PRAMIPEX 1 mg

Expediente : 20057729
Radicado : 20181255433
Fecha : 12/12/2018
Interesado : Quimica Fina S.A
Fabricante : Sun Pharmaceuticals Industries Limited

Composición: Cada tableta contiene 1 mg de Pramipexol Diclorhidrato Monohidrato

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

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

- **Allegar protocolo de la validación de la metodología analítica completa de disolución para los pH's 1.2 y 4.5, incluyendo los datos primarios, el protocolo, condiciones de ensayo, equipos, parámetros evaluados y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**
- **Allegar perfiles de disolución comparativos frente a Sifrol de Boeheringer Ingelheim para los tres pH (1.2; 4.5 y 6.8). Allegar los soportes cromatograficos con los cuales se realizó la cuantificación.**
- **Allegar Certificado de calidad del producto referencia donde se indique el lote, fecha de vencimiento y resultado de la valoración (potencia).**
- **Allegar fórmula cualicuantitativa del producto con la función de cada ingrediente.**
- **Allegar copia de los artículos científicos donde se evidencien los estudios de absorción y permeabilidad realizados al fármaco Pramipexol.**
- **Allegar documento donde se aclare el tamaño del lote del medicamento test.**
- **Allegar estudio estadístico realizado a los resultados obtenidos tanto para la validación como para los ensayos de disolución a los tres pH's.**
- **Allegar evaluación de los resultados del ensayo de disolución y el efecto del filtro utilizado.**

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.7.10. METOPROLOL TARTRATO 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19976470
Radicado : 2017089172
Fecha : 18/04/2018
Interesado : Genfar S.A.
Fabricante : Sanofi - Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Metoprolol Tartrato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto de la referencia, con fines de renovación del registro sanitario con Bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar el motivo por el cual no se incluye la evaluación y los resultados los parámetros de Rango y Límite inferior de cuantificación (LLOQ) en la validación de disolución realizada para los tres pH's.

Siendo las 16:00 del día 29 de Abril de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

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

Acta No. 10 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

