

**COMISIÓN REVISORA**  
**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

**ACTA No. 16 PRIMERA PARTE**

**SESIÓN ORDINARIA - VIRTUAL**

**23 Y 24 DE JUNIO DE 2016**

**ORDEN DEL DÍA**

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**  
No aplica
- 3. TEMAS A TRATAR**
- 3.7. RESPUESTAS A REVISIÓN DE OFICIO**
- 3.13. INSERTOS**
- 3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR**

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

**1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

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

Dr. Jorge Olarte Caro  
Dr. Jesualdo Fuentes González  
Dr. Manuel José Martínez Orozco  
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón  
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García

Secretaría Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos  
Mayra Alejandra Gómez Leal

### 3.13. INSERTO

#### A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

##### 3.13.1. AIMAfix®

Expediente : 230598  
Radicado : 2016049769  
Fecha : 15/04/2016  
Interesado : Kedrion S.P.A.

Composición: Cada vial con polvo liofilizado contiene 500UI de Factor IX de la Coagulación del Plasma Humano

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B o con deficiencia adquirida de factor IX.

Contraindicaciones: Coagulación intravascular diseminada (CID) y/o trombosis. Una vez interrumpidos estos procesos mediante el tratamiento adecuado solo deberá administrarse para el tratamiento de hemorragias con peligro para la vida.

Si aparecen reacciones de hipersensibilidad por la administración debe interrumpirse. Las variaciones leves pueden controlarse administrando antihistaminicos, mientras que en las reacciones graves con hipotensión deben seguirse las pautas actuales de la terapia de shock.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del inserto versión AIMAfix-PL-CO-K12-Rev.00, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión AIMAfix-PL-CO-K12-Rev.00 para el producto de la referencia.

### 3.13.2. HUMULIN N SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 27190  
 Radicado : 2015084977 / 2016019090  
 Fecha : 17/02/2016  
 Fecha C.R. : 04/05/2016  
 Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.  
 Fabricante : Lilly France S.A.S.

Composición: Cada mL de Humulin N contiene: insulina humana isofana (origen ADN recombinante) 100 UI

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Contraindicaciones: Episodios de hipoglucemia. Pacientes con hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al Radicado No. 2015084977, para que sea tenido en cuenta inserto versión 6.0 (13 Jan 16) CDS19NOV10+SPC24Feb12+SPC31MAR15, cuya información ha sido actualizada recientemente en la sección de precauciones y advertencias, haciendo referencia específica a lo relacionado con el uso de pioglitazona combinada con insulina, lo anterior de acuerdo a lo recomendado en el Acta No. 33 de 2011 numeral 3.6.3.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 33 de 2011, numeral 3.6.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 6.0 (13 Jan 16) CDS19NOV10+SPC24Feb12+SPC31MAR15 para el producto de la referencia.

## A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS

### 3.13.3. SEDOXIL 1 mg

Expediente : 20079767  
 Radicado : 2015096500  
 Fecha : 28/07/2015  
 Interesado : Bial Portela & CA, S.A

Principio activo: Cada comprimido contiene 1 mg de mexazolam

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones: Sedoxil está indicado en el tratamiento de la ansiedad asociada o no a estados psiconeuróticos. Las benzodiazepinas sólo están indicadas cuando dichas situaciones son graves, incapacitantes u originan un marcado estado de sufrimiento.

Contraindicaciones y advertencias: Miastenia graves, hipersensibilidad a las benzodiazepinas, insuficiencia respiratoria grave, síndrome de apnea del sueño e insuficiencia hepática grave.

Precauciones:

- Dependencia: El uso de benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia psíquica y física. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento; el riesgo también es mayor en pacientes con antecedentes de drogadicción o alcoholismo.

Si la dependencia física está establecida, la interrupción brusca del tratamiento puede verse acompañada de síntomas de privación. Esta puede manifestarse por cefaleas, dolores musculares, ansiedad extrema, tensión inquietud, confusión e irritabilidad. En los casos graves pueden aparecer los síntomas siguientes: desrealización, despersonalización, hiperacusia, adormecimiento y hormigueros en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas.

- Rebote de ansiedad: Al interrumpirse el tratamiento puede observarse un síndrome transitorio, en el que los síntomas que condujeron al mismo reaparecen de una forma agravada. Puede estar acompañado de otras reacciones que incluyen alteraciones de humor, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud. Considerando que los riesgos de fenómenos de privación/fenómenos de rebote son mayores tras

la interrupción brusca del tratamiento, se recomienda la reducción gradual de la dosis.

- Duración del tratamiento: La duración del tratamiento debe ser tan corta como sea posible dependiendo de la indicación, pero no debe sobrepasar las 8 a 12 semanas en caso de ansiedad, incluyendo el período de suspensión. No se debe prolongar el tratamiento sin reevaluar la situación. Cuando se inicia el tratamiento puede ser útil informar al paciente que éste tendrá una duración limitada, explicándole exactamente como se procederá la disminución progresiva de la dosis. También es importante que el paciente sea informado sobre la posibilidad de aparición del fenómeno de rebote, minimizando así la ansiedad si dichos síntomas se presentaran mientras se procede a la retirada del fármaco.

Cuando se utiliza una benzodiazepina de acción prolongada como el mexazolam, no se debe cambiar por una benzodiazepina de acción corta, puesto que esta actitud podría conducir a la aparición de síntomas de privación.

- Amnesia: Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. Esto ocurre con más frecuencia horas después de la ingesta del producto y así, para disminuir el riesgo, los pacientes deben asegurar la posibilidad de tener un período ininterrumpido de sueño de 7-8 horas.
- Reacciones paradójicas y psiquiátricas: Cuando se utilizan benzodiazepinas puede observarse inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ilusiones, furia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamientos inapropiados y otros efectos adversos que afectan al comportamiento. Si esto ocurre hay que suspender la medicación. Estas reacciones tienen más probabilidad de aparecer en niños y ancianos. Con mexazolam aparecieron reacciones paradójicas en pacientes esquizofrénicos.
- Grupos específicos de pacientes: Los ancianos recibirán una dosis menor, también recomendada en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, debido a riesgo de depresión respiratoria.

Las benzodiazepinas no están indicadas en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que pueden precipitar encefalopatía, ni en el tratamiento primario de la enfermedad psicótica.

Las benzodiazepinas no deben utilizarse solas en el tratamiento de la depresión o ansiedad asociada a depresión (pueden precipitar el suicidio en estos pacientes).

Las benzodiazepinas deben ser usadas con extrema precaución en los pacientes con historia de drogadicción o alcoholismo.



Sedoxil debe ser usado con mucha precaución en los pacientes con alteraciones de las funciones cardíacas, renal o hepática, y en los pacientes con lesión cerebral orgánica.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita evaluar el inserto allegado en la respuesta del auto y comparada con la Resolución No. 2015015185 de 21 de Abril de 2015 basado en el Acta No. 18 de 2014, numeral 3.1.1.9 y Acta No. 03 del 2015, numeral 3.1.1.7 hacen unos cambios y adicionan el embarazo que no está en la evaluación farmacológica.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar el Inserto a las siguiente Precauciones y advertencias:

**Precauciones:**

- **Dependencia:**

El uso de benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia psíquica y física. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento; el riesgo también es mayor en pacientes con antecedentes de drogadicción o alcoholismo.

Si la dependencia física está establecida, la interrupción brusca del tratamiento puede verse acompañada de síntomas de privación. Esta puede manifestarse por cefaleas, dolores musculares, ansiedad extrema, tensión inquietud, confusión e irritabilidad. En los casos graves pueden aparecer los síntomas siguientes: Desrealización, despersonalización, hiperacusia, adormecimiento y hormigueros en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas.

- **Rebote de ansiedad:**

Al interrumpirse el tratamiento puede observarse un síndrome transitorio, en el que los síntomas que condujeron al mismo reaparecen de una forma agravada. Puede estar acompañado de otras reacciones que incluyen alteraciones de humor, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud. Considerando que los riesgos de fenómenos de privación/fenómenos de rebote son mayores tras la interrupción brusca del tratamiento, se recomienda la reducción gradual de la dosis.

- **Duración del tratamiento:**

La duración del tratamiento debe ser tan corta como sea posible dependiendo de la indicación, pero no debe sobrepasar las 8 a 12 semanas en caso de ansiedad, incluyendo el período de suspensión. No se debe prolongar el tratamiento sin reevaluar la situación. Cuando se inicia el tratamiento puede ser útil informar al paciente que éste tendrá una duración limitada, explicándole exactamente como se procederá la disminución progresiva de la dosis. También es importante que el paciente sea informado sobre la posibilidad de aparición del fenómeno de rebote, minimizando así la ansiedad si dichos síntomas se presentaran mientras se procede a la retirada del fármaco.

Cuando se utiliza una benzodiazepina de acción prolongada como el mexazolam, no se debe cambiar por una benzodiazepina de acción corta, puesto que esta actitud podría conducir a la aparición de síntomas de privación.

- **Amnesia:**

Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. Esto ocurre con más frecuencia horas después de la ingesta del producto y así, para disminuir el riesgo, los pacientes deben asegurar la posibilidad de tener un período ininterrumpido de sueño de 7-8 horas.

- **Reacciones paradójicas y psiquiátricas:**

Cuando se utilizan benzodiazepinas puede observarse inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ilusiones, furia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamientos inapropiados y otros efectos adversos que afectan al comportamiento. Si esto ocurre hay que suspender la medicación. Estas reacciones tienen más probabilidad de aparecer en niños y ancianos. Con mexazolam aparecieron reacciones paradójicas en pacientes esquizofrénicos.

- **Grupos específicos de pacientes:**

Los ancianos recibirán una dosis menor, también recomendada en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, debido a riesgo de depresión respiratoria.

Las benzodiazepinas no están indicadas en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que pueden precipitar encefalopatía, ni en el tratamiento primario de la enfermedad psicótica.

Las benzodiazepinas no deben utilizarse solas en el tratamiento de la depresión o ansiedad asociada a depresión (pueden precipitar el suicidio en estos pacientes).

Las benzodiazepinas deben ser usadas con extrema precaución en los pacientes con historia de drogadicción o alcoholismo.

Sedoxil debe ser usado con mucha precaución en los pacientes con alteraciones de las funciones cardíacas, renal o hepática, y en los pacientes con lesión cerebral orgánica.

**Reacciones adversas:** Los efectos secundarios de las benzodiazepinas son, casi siempre, una extensión de sus acciones farmacológicas e incluyen somnolencia diurna, embotamiento afectivo, reducción del estado de atención, confusión, fatiga, cefaleas, sensación de cabeza vacía, debilidad muscular, ataxia o diplopía.

Con el mexazolam se han descrito con una frecuencia inferior al 0,1%: alteraciones de los movimientos linguales, hipotensión, sensación de cabeza vacía, náuseas, vómitos, anorexia, malestar gástrico, dolor gástrico, dolor abdominal, diarrea, síntomas de hipersensibilidad (por ejemplo erupciones cutáneas), disminución de la libido, elevación de la fosfatasa alcalina, anemia y leucopenia. Infrecuentemente (0,1 - 5%) se han comunicado somnolencia, vértigo, mareo, cefaleas, ataxia, sequedad de boca, debilidad, elevación del aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y elevación de la gama-glutamyltranspeptidasa.

Los efectos indeseables suelen aparecer en los primeros días de tratamiento y suelen desaparecer con el tratamiento continuado.

**Amnesia:** Puede ocurrir amnesia anterógrada con la utilización de dosis terapéuticas de benzodiazepinas, aumentando el riesgo a medida que se incrementa la dosis. Los efectos amnésicos pueden estar asociados a comportamientos inapropiados.

**Depresión:** Una depresión preexistente puede evidenciarse durante el uso de benzodiazepinas.

**Reacciones psiquiátricas y paradójicas:** Pueden ocurrir reacciones tales como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ilusiones, furia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos que afectan a la esfera del comportamiento y que pueden ser particularmente graves con las benzodiazepinas. Estas reacciones tienen mayor probabilidad de presentación en niños y ancianos.

**Dependencia:** El uso de Sedoxil, incluso a dosis terapéuticas, puede llevar al desarrollo de dependencia física; la interrupción del tratamiento puede



desencadenar fenómenos de privación o rebote. Puede aparecer dependencia psíquica. Se ha comunicado abuso en la utilización de benzodiazepinas.

**Interacciones:** No se recomienda la ingesta de alcohol durante el tratamiento puesto que el efecto sedante de Sedoxil en asociación con el mismo puede ser potenciado y afectar la capacidad de conducción y de utilización de máquinas.

Se debe tener precaución cuando se administra junto a depresores del SNC.

Puede aparecer potenciación del efecto depresor central cuando se administra mexazolam simultáneamente con antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos / sedativos, fármacos antidepresores, analgésicos narcóticos, fármacos antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

En el caso de los analgésicos narcóticos puede manifestarse un aumento de la euforia, que produzca un incremento de la dependencia física.

En los animales de experimentación se han observado las siguientes interacciones: Fármacos que potenciaron el efecto del mexazolam: Clorpromazina, haloperidol, diazepam, ciproheptadina, aminopirina, fenobarbital, etanol, sulpiride, tricloremetiazida y alfa-metildopa. Fármacos que antagonizaron el efecto del mexazolam: Imipramina, amitriptilina y clorfeniramina. Fármacos que no han mostrado interacción con el mexazolam: difenilhidatoína, escopolamina butilbromido, gerfanato, propranolol y pindolol.

**Embarazo:** Las benzodiazepinas pueden causar malformaciones congénitas cuando son administradas durante el primer trimestre de embarazo. Si por razones médicas se administra al final de la gestación o durante el parto en dosis elevadas, pueden observarse los siguientes efectos en el recién nacido: hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada. Los hijos de madres que tomaron crónicamente benzodiazepinas durante el embarazo pueden haber desarrollado dependencia física, teniendo riesgo de presentar síntomas de privación durante el periodo post-natal.

**Lactancia:** las benzodiazepinas pueden excretarse por la leche materna, por lo que no se recomienda su administración durante el periodo de lactancia.

**Conducción y uso de máquinas:** la sedación, amnesia, alteración de la concertación y función muscular resultantes de la administración de benzodiazepinas puede afectar negativamente la capacidad de conducción y manejo de máquinas. Si el periodo de sueño es insuficiente, aumenta la probabilidad de alteración del estado de alerta. No se debe conducir y manejar maquinaria pesada.

Adicionalmente la Sala aclara el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.1.7., en el sentido de indicar que las Precauciones y advertencias son las siguientes y no como aparece en el acta mencionada:

**Precauciones:**

- **Dependencia:**

El uso de benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia psíquica y física. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento; el riesgo también es mayor en pacientes con antecedentes de drogadicción o alcoholismo.

Si la dependencia física está establecida, la interrupción brusca del tratamiento puede verse acompañada de síntomas de privación. Esta puede manifestarse por cefaleas, dolores musculares, ansiedad extrema, tensión inquietud, confusión e irritabilidad. En los casos graves pueden aparecer los síntomas siguientes: Desrealización, despersonalización, hiperacusia, adormecimiento y hormigueros en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas.

- **Rebote de ansiedad:**

Al interrumpirse el tratamiento puede observarse un síndrome transitorio, en el que los síntomas que condujeron al mismo reaparecen de una forma agravada. Puede estar acompañado de otras reacciones que incluyen alteraciones de humor, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud. Considerando que los riesgos de fenómenos de privación/fenómenos de rebote son mayores tras la interrupción brusca del tratamiento, se recomienda la reducción gradual de la dosis.

- **Duración del tratamiento:**

La duración del tratamiento debe ser tan corta como sea posible dependiendo de la indicación, pero no debe sobrepasar las 8 a 12 semanas en caso de ansiedad, incluyendo el período de suspensión. No se debe prolongar el tratamiento sin reevaluar la situación. Cuando se inicia el tratamiento puede ser útil informar al paciente que éste tendrá una duración limitada, explicándole exactamente como se procederá la disminución progresiva de la dosis. También es importante que el

paciente sea informado sobre la posibilidad de aparición del fenómeno de rebote, minimizando así la ansiedad si dichos síntomas se presentaran mientras se procede a la retirada del fármaco.

Cuando se utiliza una benzodiazepina de acción prolongada como el mexazolam, no se debe cambiar por una benzodiazepina de acción corta, puesto que esta actitud podría conducir a la aparición de síntomas de privación.

- **Amnesia:**

Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. Esto ocurre con más frecuencia horas después de la ingesta del producto y así, para disminuir el riesgo, los pacientes deben asegurar la posibilidad de tener un período ininterrumpido de sueño de 7-8 horas.

- **Reacciones paradójicas y psiquiátricas:**

Cuando se utilizan benzodiazepinas puede observarse inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ilusiones, furia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamientos inapropiados y otros efectos adversos que afectan al comportamiento. Si esto ocurre hay que suspender la medicación. Estas reacciones tienen más probabilidad de aparecer en niños y ancianos. Con mexazolam aparecieron reacciones paradójicas en pacientes esquizofrénicos.

- **Grupos específicos de pacientes:**

Los ancianos recibirán una dosis menor, también recomendada en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, debido a riesgo de depresión respiratoria.

Las benzodiazepinas no están indicadas en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que pueden precipitar encefalopatía, ni en el tratamiento primario de la enfermedad psicótica.

Las benzodiazepinas no deben utilizarse solas en el tratamiento de la depresión o ansiedad asociada a depresión (pueden precipitar el suicidio en estos pacientes).

Las benzodiazepinas deben ser usadas con extrema precaución en los pacientes con historia de drogadicción o alcoholismo.

Sedoxil debe ser usado con mucha precaución en los pacientes con alteraciones de las funciones cardíacas, renal o hepática, y en los pacientes con lesión cerebral orgánica.

**Reacciones adversas:** Los efectos secundarios de las benzodiazepinas son, casi siempre, una extensión de sus acciones farmacológicas e incluyen somnolencia diurna, embotamiento afectivo, reducción del estado de atención, confusión, fatiga, cefaleas, sensación de cabeza vacía, debilidad muscular, ataxia o diplopía.

Con el mexazolam se han descrito con una frecuencia inferior al 0,1%: alteraciones de los movimientos linguales, hipotensión, sensación de cabeza vacía, náuseas, vómitos, anorexia, malestar gástrico, dolor gástrico, dolor abdominal, diarrea, síntomas de hipersensibilidad (por ejemplo erupciones cutáneas), disminución de la libido, elevación de la fosfatasa alcalina, anemia y leucopenia. Infrecuentemente (0,1 - 5%) se han comunicado somnolencia, vértigo, mareo, cefaleas, ataxia, sequedad de boca, debilidad, elevación del aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y elevación de la gama-glutamyltranspeptidasa.

Los efectos indeseables suelen aparecer en los primeros días de tratamiento y suelen desaparecer con el tratamiento continuado.

**Amnesia:** Puede ocurrir amnesia anterógrada con la utilización de dosis terapéuticas de benzodiazepinas, aumentando el riesgo a medida que se incrementa la dosis. Los efectos amnésicos pueden estar asociados a comportamientos inapropiados.

**Depresión:** Una depresión preexistente puede evidenciarse durante el uso de benzodiazepinas.

**Reacciones psiquiátricas y paradójicas:** Pueden ocurrir reacciones tales como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ilusiones, furia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos que afectan a la esfera del comportamiento y que pueden ser particularmente graves con las benzodiazepinas. Estas reacciones tienen mayor probabilidad de presentación en niños y ancianos.

**Dependencia:** El uso de Sedoxil, incluso a dosis terapéuticas, puede llevar al desarrollo de dependencia física; la interrupción del tratamiento puede desencadenar fenómenos de privación o rebote. Puede aparecer dependencia psíquica. Se ha comunicado abuso en la utilización de benzodiazepinas.

**Interacciones:** No se recomienda la ingesta de alcohol durante el tratamiento puesto que el efecto sedante de Sedoxil en asociación con el mismo puede ser potenciado y afectar la capacidad de conducción y de utilización de máquinas.

**Se debe tener precaución cuando se administra junto a depresores del SNC.**



Puede aparecer potenciación del efecto depresor central cuando se administra mexazolam simultáneamente con antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos / sedativos, fármacos antidepresores, analgésicos narcóticos, fármacos antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

En el caso de los analgésicos narcóticos puede manifestarse un aumento de la euforia, que produzca un incremento de la dependencia física.

En los animales de experimentación se han observado las siguientes interacciones: Fármacos que potenciaron el efecto del mexazolam: Clorpromazina, haloperidol, diazepam, ciproheptadina, aminopirina, fenobarbital, etanol, sulpiride, triclormetiazida y alfa-metildopa. Fármacos que antagonizaron el efecto del mexazolam: Imipramina, amitriptilina y clorfeniramina. Fármacos que no han mostrado interacción con el mexazolam: difenilhidatoína, escopolamina butilbromido, gerfanato, propranolol y pindolol.

**Embarazo:** Las benzodiazepinas pueden causar malformaciones congénitas cuando son administradas durante el primer trimestre de embarazo. Si por razones médicas se administra al final de la gestación o durante el parto en dosis elevadas, pueden observarse los siguientes efectos en el recién nacido: hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada. Los hijos de madres que tomaron crónicamente benzodiazepinas durante el embarazo pueden haber desarrollado dependencia física, teniendo riesgo de presentar síntomas de privación durante el periodo post-natal.

**Lactancia:** las benzodiazepinas pueden excretarse por la leche materna, por lo que no se recomienda su administración durante el periodo de lactancia.

**Conducción y uso de máquinas:** la sedación, amnesia, alteración de la concertación y función muscular resultantes de la administración de benzodiazepinas puede afectar negativamente la capacidad de conducción y manejo de máquinas. Si el periodo de sueño es insuficiente, aumenta la probabilidad de alteración del estado de alerta. No se debe conducir y manejar maquinaria pesada.

### 3.13.4. LEVOFLOXACINA SANDOZ® 500 mg TABLETAS CON PELICULA

Expediente : 19996540  
 Radicado : 2015102223 / 2016048693  
 Fecha : 14/04/2016  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A



Composición: Cada tableta contiene 512.460 mg de levofloxacin hemihidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Indicado en infecciones localizadas en tracto respiratorio, piel y tejidos blandos, tracto urinario y en general para gérmenes sensibles a esta quinolona.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la levofloxacin o cualquier otra clase de quinolona, embarazo, lactancia. Niños menores de 18 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016001123 emitido mediante Acta No. 22 de 2015, numeral 3.13.11., con el fin de continuar con el proceso de aprobación del inserto versión 06- abril de 2013 para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 22 de 2015, numeral 3.13.11., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 06-abril de 2013 para el producto de la referencia.

### 3.13.5. WELLBUTRIN XL 150 mg WELLBUTRIN XL 300 mg

Expediente : 19967275  
Radicado : 2016048835  
Fecha : 14/04/2016  
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición:

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

Forma Farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

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

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

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

- Inserto versión GDS25/IPI09 del 11 de Diciembre de 2015
- Información para prescribir versión GDS25/IPI09 del 11 de Diciembre de 2015

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión GDS25/IPI09 del 11 de Diciembre de 2015 y la información para prescribir versión GDS25/IPI09 del 11 de Diciembre de 2015 para el producto de la referencia.

### 3.13.6. EXSIST® CAPSULAS

Expediente : 19972314  
 Radicado : 2016042982  
 Fecha : 05/04/2016  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada capsula contiene 50mg de etifoxina clorhidrato

Forma Farmacéutica: Capsula

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de las consecuencias del “stress” ansiogénico, psicológicas (ansiedad) y somáticas (desórdenes funcionales, enfermedad sicósomática, etc.), sin interferir con las capacidades del individuo como la alerta, la memoria y el tono muscular.

Contraindicaciones: Shock, entendiéndose por hipovolemia, o falla cardíaca aguda, con estupor, hipotensión, hipotermia, sudoración, extremidades frías, cianosis estado de conciencia disminuido. Falla renal o hepáticas severas. Falla respiratoria severa. Se requiere especial monitoreo en pacientes con miastenia y en presencia de falla respiratoria moderada. No se debe ingerir alcohol concomitantemente. No se debe conducir vehículos y operar maquinaria por el riesgo de somnolencia. No se recomienda durante el embarazo o lactancia. Algunos pacientes han reportado un ligero efecto sedante al inicio del tratamiento. Se recomienda una altísima precaución con el uso simultáneo de depresores del sistema nervioso central.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del inserto ABR2016/VER 02, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto ABR2016/VER 02 para el producto de la referencia.**

### 3.13.7. SYNACTHECN®

Expediente : 19905399  
Radicado : 2016052187  
Fecha : 21/04/2016  
Interesado : Raisbeck&Castro S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 1mg de hexaacetato de tetracosactido.

Forma Farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia corticosuprarrenal. Encefalopatía infantil mioclónica con hipsarritmia

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la tetracosactida o a la ACTH o a alguno de los excipientes.
- Synacthen® depot no debe usarse para tratar el asma u otras enfermedades alérgicas, y ello debido al aumento del riesgo de reacciones anafilácticas

- Neonatos prematuros y nacidos a término (de menos de 1 mes), debido a la presencia de alcohol bencílico
- Psicosis aguda.
- Enfermedades infecciosas.
- Úlcera gastroduodenal.
- Insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento.
- Síndrome de cushing.
- Tratamiento de la insuficiencia corticosuprarrenal primaria.
- Síndrome genitosuprarrenal.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del inserto versión Marzo de 2016, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión Marzo de 2016 para el producto de la referencia.

**3.13.8. PROGRAF® CAPSULAS 1 mg  
PROGRAF® CAPSULAS 5 mg  
PROGRAF® XL CAPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE 0.5 mg  
PROGRAF® XL CAPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE 1 mg  
PROGRAF® XL CAPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE 3 mg  
PROGRAF® XL CAPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE 5 mg  
PROGRAF® SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg /mL**

Expediente : 19943741 / 19943740 / 19983582 / 19983583 / 20035350 / 19983585 / 19943739  
 Radicado : 2016050661 / 2016050663 / 2016050664 / 2016050667 / 2016050670 / 2016050672 / 2016050673  
 Fecha : 18/04/2016  
 Interesado : Janssen-Cilag S.A.

Composición:

Cada capsula contiene 1 mg de tacrolimus.

Cada capsula contiene 5 mg de tacrolimus.

Cada capsula de liberación prolongada contiene 0.5 mg de tacrolimus

Cada capsula de liberación prolongada contiene 1 mg de tacrolimus

Cada capsula de liberación prolongada contiene 3 mg de tacrolimus

Cada capsula de liberación prolongada contiene 5mg de tacrolimus

Cada mL contiene de solución inyectable contiene 5mg de tacrolimus





deben prescribirlo. Puede causar nefro y neurotoxicidad cuando se usa en dosis altas. La hipertensión es un efecto adverso común de la terapia con tacrolimus. Se puede requerir terapia antihipertensiva. Puede causar hiperkalemia, deberán evitarse los diuréticos ahorradores de potasio. Se deba administrar con precaución en pacientes con disfunción renal y hepática.

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

- Inserto versión Marzo de 2016
- Información para prescribir versión Marzo de 2016.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión Marzo de 2016 y la información para prescribir versión Marzo de 2016 para los productos de la referencia.

### 3.13.9. GLEMINEX 500 / 5 mg TABLETAS RECUBIERTAS GLEMINEX 500 + 2,5 mg. TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19992467 /  
Radicado : 2015108827 / 2016026020 – 2015108828 / 2016026016  
Fecha : 01/03/2016  
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de Globenclamida + 500mg de Metformina Clorhidrato.

Forma Farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Terapia de segunda línea en pacientes diabéticos tipo 2 en los que la monoterapia ha fallado y en los que el médico tratante ha logrado estandarizar el paciente a las concentraciones aportadas.

Contraindicaciones: Enfermedad renal y disfunción renal, falla cardiaca congestiva que requiere tratamiento farmacológico, hipersensibilidad conocida a la metformina o glibenclamida, acidosis metabólica aguda cetoacidosis diabética.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta concepto emitido en el Acta No. 10 de

2015, numeral 3.1.9.1., en el sentido de allegar la información prescriptiva ajustada al concepto emitido en dicha Acta, lo anterior con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la información para prescribir, con fecha de la revisión Febrero de 2016.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2015, numeral 3.1.9.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir, con fecha de la revisión Febrero de 2016 para el producto de la referencia.

### 3.13.10. SIMVASTATINA 20 mg.

Expediente : 20024836  
 Radicado : 2013031864 / 2013105172  
 Fecha : 26/03/2016  
 Fecha C.R. : 03/05/2016  
 Interesado : Denk Pharma GmbH & CO. KG

Composición: Cada tableta con película contiene simvastatina 20 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, cuando la dieta y otras medidas han sido inadecuadas. Reductor del colesterol en hipercolesterolemia confirmada con trigliceridemia, cuando la hipercolesterolemia es la anormalidad principal

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2013006233, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del inserto (5134/0.6.2008), allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no se ajustó a lo solicitado en el Acta No. 33 de 2013, numeral 3.13.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el inserto para el producto de la referencia, por cuanto siguen

**incluyendo pacientes nuevos a quienes se podría administrar dosis de 80 mg (Acta No. 44 de 2011, numeral 3.6.1.).**

### 3.13.11. TRIPLIGAN®

Expediente : 20102005  
 Radicado : 2015153143 / 2016046158  
 Fecha : 11/04/2016  
 Interesado : Allergan de Colombia S.A  
 Fabricante : Allergan Produtos Farmaceuticos Ltda

Composición: Cada mL contiene bimatoprost 0.1 mg, brimonidina tartrato 1.5 mg, timolol maleato 6.83 mg equivalente a timolol base 5 mg

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica estéril

Indicaciones: Tripligan® está indicado para la reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

Contraindicaciones: Tripligan® está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Reciben terapia inhibidora monoamino oxidasa (MAO)
- Neonatos e infantes (niños menores de 2 años)
- Enfermedades reactivas respiratorias incluyendo asma o historial de asma bronquial;

Enfermedad pulmonar obstructiva severa crónica

- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo seno-auricular, bloqueo auriculoventricular de segundo tercer grado no controlado con un marcapasos; falla cardíaca choque carcinogénico.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016002912, emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.4.5., con el fin de allegar la información solicitada con el fin de continuar con el proceso de aprobación del inserto versión 2.0 (Febrero 2015) para el producto de la referencia.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la Comisión revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.4.5., en el sentido de indicar**

que las indicaciones y precauciones generales para el producto de la referencia son las siguientes y no como aparece en el Acta mencionada:

**Indicaciones:**

**“Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que no han respondido favorablemente a la terapia dual”**

**Precauciones y advertencias:**

**Inflamación intraocular: los análogos de prostaglandina, incluyendo Bimatoprost, se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. Además, debido a que estos productos pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis).**

**Relacionado con bimatoprost:**

**Tripligan® debe ser usado con precaución en pacientes con inflamación ocular activa (ej. Uveítis) debido a que la inflamación puede ser exacerbada.**

**Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con las soluciones oftálmicas de bimatoprost 0.03% y bimatoprost/timolol 0.03%/0.5% (multidosis).**

**Tripligan® debe ser usado con cuidado en pacientes afáquicos, pseudofáquicos con daño en la capsula de la lente posterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para edema macular (ej. Cirugía intraocular, oclusiones de la vena retinal, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).**

**Se presenta crecimiento de pelo potencial en áreas donde la solución Tripligan® está en repetido contacto con la superficie de piel. Por lo tanto, es importante aplicar Tripligan® de acuerdo al instructivo y evitar correrlo a la mejilla o cualquier otra área de piel. Antes de iniciar el tratamiento los pacientes deben ser informados de la posibilidad de crecimiento de pestañas lo que se ha observado durante el tratamiento con análogos de prostaglandinas, incluyendo soluciones oftálmicas de bimatoprost y solución de bimatoprost/timolol 0.03%/0.5%.**

**Se observó pigmentación del iris después del tratamiento con soluciones oftálmicas de bimatoprost al 0.03% y 0.01% y con la solución oftálmica de bimatoprost/timolol 0.03%/0.5%. Los pacientes deben ser advertidos sobre el incremento potencial de la pigmentación del iris la cual puede ser permanente. Los efectos a largo plazo del incremento de pigmentación iridial no son**

conocidos. Los cambios de color del iris presentados con la administración oftálmica de bimatoprost puede que no sean notables por varios meses o años. Ni los nevus (lunares) ni las pecas del iris parecen ser afectados por el tratamiento. Se ha reportado que las soluciones oftálmicas de bimatoprost/timolol 0.03%/0.5% y bimatoprost 0.03% causan cambios en los tejidos pigmentados. Los cambios de pigmentación más frecuentemente reportados han sido el incremento de la pigmentación de la piel periorcular y oscurecimiento de pestañas. La pigmentación del tejido periorbital ha sido reportada como reversible en algunos pacientes.

#### Relacionados con la brimonidina:

Tripligan® no ha sido estudiado en niños menores a 18 años. Sin embargo, en un estudio fase 3 de 3 meses (edad 2-7 años) con glaucoma inadecuadamente controlado por beta-bloqueadores, el uso de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2% propició una alta incidencia y severidad de somnolencia en niños de 2 años en adelante, especialmente en aquellos que pesan  $\leq 20$  kg.

Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad ocular tardía con el uso de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2%, algunos reportes se han asociado con un incremento en la PIO.

Tripligan® debe ser usado con precaución en depresión o insuficiencia cerebral.

Desórdenes vasculares: los pacientes con tromboanginitis obliterans deben ser tratados con precaución.

#### Relacionados con timolol:

Ha sido reportado después de la administración de algunos beta-bloqueadores oftálmicos, reacciones respiratorias y cardíacas incluyendo, en raras ocasiones la muerte debido a broncoespasmo o asociado a insuficiencia cardíaca.

Enfermedad pulmonar obstructiva: los pacientes con enfermedad obstructiva crónica pulmonar de severidad leve a moderada, deben, en general, no recibir medicamentos conteniendo beta-bloqueadores, incluyendo Tripligan®; sin embargo, si Tripligan® es necesario en estos pacientes se debe administrar con precaución.

Anafilaxis: mientras se toma beta-bloqueadores, los pacientes con historial de atopia o un historial severo de reacciones anafilácticas a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a repetidas exposiciones con estos



alérgenos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis usuales de epinefrina usadas para el tratamiento de reacciones anafilácticas.

**Diabetes mellitus:** los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos deben ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglicemia espontánea o a pacientes diabéticos (Especialmente aquellos con diabetes lábil) debido a que los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglicemia aguda.

**Hipertiroidismo:** los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar signos de hipertiroidismo.

**Enfermedad corneal:** los beta-bloqueadores oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Los pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución.

**Desprendimiento coroidal:** el desprendimiento coroidal después de procedimientos de filtración ha sido reportado con la administración de terapia supresora acuosa.

**Otros agentes beta-bloqueadores:** se debe tener precaución cuando se usan concomitantemente con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos debido a los efectos aditivos potenciales en el sistema de beta-bloqueo. La respuesta de estos pacientes debe ser observada de cerca, el uso de dos agentes bloqueadores tópicos beta adrenérgicos no es recomendado.

**Anestesia quirúrgica:** los beta-bloqueadores oftálmicos pueden afectar la taquicardia compensatoria e incrementar el riesgo de hipotensión cuando son usados en conjunto con anestesia. El anestesista debe ser informado si el paciente está usando Tripligan®.

**Relacionados con la brimonidina y timolol:**

**Desórdenes cardíacos:** Tripligan® debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (ej. Enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal y falla cardíaca) e hipotensión. Los pacientes con historial de enfermedades cardiovasculares deben ser monitoreados por cualquier signo de deterioro de estos padecimientos.

**Desórdenes vasculares:** los pacientes con desórdenes de circulación periférica severa (ej. Fenómeno de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

**Función renal y hepática: Tripligan® no ha sido estudiado en pacientes con deficiencia renal o hepática; se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes.**

#### **Tripligan®:**

**Al igual que con las demás soluciones oftálmicas, los principios activos (brimonidina, bimatoprost, timolol) en Tripligan® pueden ser absorbidos sistémicamente. Ningún incremento de absorción sistémica de los ingredientes activos ha sido observado con las combinaciones duales de brimonidina/timolol o bimatoprost/timolol. Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, las reacciones adversas típicas de los agentes bloqueadores sistémicos beta-adrenoreceptor pueden ocurrir.**

**Tripligan® no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma inflamatorio, glaucoma neovascular, glaucoma de ángulo cerrado agudo, glaucoma congénito, condiciones inflamatorias oculares, por lo tanto se debe tener cuidado en estos pacientes.**

**El preservante contenido en Tripligan®, cloruro de benzalconio, puede ser absorbido y causar decoloración de los lentes de contacto suaves.**

**Los pacientes que usan lentes de contacto suaves (hidrofílicos) deben retirar los lentes antes de la administración de Tripligan® y esperar 15 minutos por lo menos después de la instilación de Tripligan® antes de reinsertar los lentes de contacto suaves.**

**Se debe evitar que la punta del frasco gotero entre en contacto con cualquier estructura del ojo para evitar lesiones oculares y contaminación de la solución oftálmica.**

#### **Efectos en la habilidad para manejar y usar maquinaria:**

**Como con otros medicamentos, Tripligan® puede causar fatiga y/o mareos en algunos pacientes. Los pacientes que tienen actividades que implican manejar u operar maquinaria pesada deben tener cuidado con la reducción potencial de alerta mental. Tripligan® puede también causar visión borrosa después de la instilación. El paciente debe esperar hasta que su visión se aclare antes de manejar o usar maquinaria.**

#### **Uso durante el embarazo y lactancia:**

#### **Embarazo:**

No hay información sobre el uso de Tripligan® en mujeres embarazadas. Tripligan® debe ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

#### Lactancia:

El timolol ha sido detectado en la leche humana después de la administración oral y oftálmica. Estudios en ratas han indicado que la brimonidina y el bimatoprost son excretados en la leche de la rata lactante. Tripligan® no debe ser usado en mujeres en periodo de lactancia.

#### Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia no ha sido demostrada en pacientes pediátricos; por lo tanto no se recomienda su uso en pacientes pediátricos.

En un estudio fase 3, de 3 meses en niños (edad 2-7 años) con glaucoma inadecuadamente controlado por beta-bloqueadores, se reportó una alta prevalencia de somnolencia (55%) con la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2% como tratamiento adyuvante a los beta-bloqueadores. Lo anterior fue severo en el 8% de los niños, lo que provocó la discontinuación del tratamiento en el 13% de los pacientes. La incidencia de somnolencia disminuyó con el aumento de edad, la menor fue en el grupo de 7 años (25%), pero fue el más afectado por el peso, ocurriendo más frecuentemente en los niños con un peso de  $\leq 20$  kg (63%) comparando con los que pesan  $>20$  kg (25%).

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se ha reportado apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargo, palidez, depresión respiratoria y somnolencia en neonatos, infantes y niños que recibieron brimonidina ya sea para glaucoma congénito o por ingestión accidental.

#### Uso geriátrico:

No se han observado diferencias clínicamente significativas en relación a la seguridad y eficacia en la subpoblación de pacientes de adultos mayores ( $>65$  años de edad) frente a la población total de estudio.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

#### Bimatoprost:

El bimatoprost no fue carcinogénica ni en ratones o ratas al ser administrado por sonda vía oral a dosis hasta 2 mg/kg/día y 1 mg/kg/día, respectivamente, durante 104 semanas, dando valores de ABC en las dosis máximas aproximadamente de 1300 y 2000 veces mayores que el valor en humanos, resultado del régimen de combinación clínica de 0.03% bimatoprost/ 0.5% timolol.

El bimatoprost no es considerado como un peligro genotóxico, en base a los resultados de las pruebas de genotoxicidad. El bimatoprost no fue mutagénico o clastogénico en la prueba de Ames, en la prueba de linfoma de ratón, o en las pruebas de micronúcleos in vivo de ratón.

#### Brimonidina:

No se observaron efectos carcinogénicos relacionados al tartrato de brimonidina ni en estudios de ratones o en ratas después de un tratamiento de 21 y 24 meses, respectivamente. En estos estudios, la administración dietaria del tartrato de brimonidina a dosis de hasta 2.5 mg/kg/día en ratón y 1.0 mg/kg/día en ratas alcanzó 150 y 210 veces, respectivamente, la concentración plasmática  $C_{max}$  en humanos tratados con 1 gota de solución de tartrato de brimonidina/timolol 0.2%/0.5% en ambos ojos dos veces al día.

El tartrato de brimonidina no es considerado como un peligro genotóxico. El tartrato de brimonidina no fue mutagénico o clastogénico en una serie de estudios in vitro e in vivo en las pruebas de mutación reversa bacteriana Ames, ensayo de aberración cromosomal en células de ovario de hámster chino (CHO), y tres estudios in vivo en ratones CD-1: ensayo huésped mediado, estudio citogénico y ensayo letal dominante.

#### Timolol:

En un estudio de 2 años, de maleato de timolol administrado oralmente a ratas, hubo un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitomas en ratas macho administrando 300 mg/kg/día (aproximadamente 25,000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana recomendada). No fueron observadas diferencias similares en ratas a las que se les administraron dosis orales equivalentes a aproximadamente 8,300 veces la dosis humana máxima oftálmica recomendada.

El maleato de timolol no se considera como un peligro genotóxico. El maleato de timolol no fue mutagénico cuando se ensayó in vivo (ratón) en las pruebas de micro núcleos y ensayo citogenético (dosis de hasta 800 mg/kg) e in vitro en ensayo de transformación de células neoplásicas (hasta 100µg/ml). En las pruebas de Ames las concentraciones más altas de timolol empleadas, 5,000 o 10,000 µg/plato, fueron asociadas con elevaciones estadísticamente significativas



de revertantes observados en la cadena de análisis TA 100 (en 7 ensayos replicados), pero no en las 3 cadenas remanentes. Los ensayos de Ames con la cadena de análisis TA 100 no fue considerada como positiva porque no se observó consistencia en la relación dosis respuesta, y la proporción de la prueba para controlar revertantes no alcanzó 2, usualmente considerado como el criterio para una prueba de Ames positiva.

#### Estudios de fertilidad:

##### Bimatoprost:

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, no hubieron efectos relacionados con el fármaco a dosis orales de 0.6 mg/kg/día en el rendimiento reproductivo femenino o masculino, toxicidad materna o paterna, parámetros de análisis de esperma, parámetros de implantación uterina, o disponibilidad embrional. Las dosis altas producidas a una  $C_{max}$  160 veces más altas que en los humanos administrando la combinación 0.03% bimatoprost/0.5% timolol. A pesar de que el  $ABC_{de}$  para 0.6mg/kg/día no fue determinado en este estudio en particular, se puede inferir como el valor de 710 veces el valor administrado a los humanos en el régimen clínico de la información de exposición en un estudio de desarrollo embriofetal.

##### Brimonidna:

No ocurrió reducción en el rendimiento de la fertilidad y reproducción en ratas macho cuando fueron tratados durante 70 días antes del apareamiento y en ratas hembra cuando fueron tratadas durante 14 días antes del apareamiento y continuando durante la gestación y lactancia con dosis orales de tartrato de brimonidina. En este estudio los niveles más altos de tartrato de brimonidina (0.66 mg base/kg/día) alcanzaron valores diarios de exposición ABC de 130 veces los vistos en humanos tratados con una gota de solución de tartrato de brimonidina/timolol 0.2% / 0.5% (Combigan®-D) en ambos ojos dos veces al día.

##### Timolol:

Los estudios de reproducción y fertilidad de timolol en ratas demostraron que no hay efectos adversos en la fertilidad de hembras o machos a dosis de hasta 5100 veces la dosis diaria de la combinación 0.03% bimatoprost/ 0.5% timolol en humanos.

#### Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:

No hay información disponible sobre la sobredosificación con Tripligan® en humanos. Si ocurre sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte; se debe mantener la vía aérea libre.



**Sobredosis sistémica que resulta de la ingestión accidental de tartrato de brimonidina solución oftálmica 0,2%:**

Existe muy poca información con respecto a la ingesta accidental de brimonidina en adultos. El único reporte adverso hasta la fecha fue la hipotensión. Los síntomas de sobredosis con brimonidina tales como apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargia, palidez, depresión respiratoria, y somnolencia han sido reportados en recién nacidos, bebés y niños que reciben solución oftálmica de brimonidina como parte del tratamiento médico del glaucoma congénito o por ingestión oral accidental

Se han notificado casos de sobredosis accidental con la solución oftálmica de timolol, resultando en efectos sistémicos similares a los observados con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos tales como mareos, dolor de cabeza, dificultad para respirar, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, y paro cardíaco. Un estudio in vitro usando la hemodiálisis timolol <sup>14</sup>C adicionado al plasma humano o sangre entera, mostró que timolol se dializó fácilmente a partir de estos fluidos; sin embargo, un estudio de pacientes con insuficiencia renal mostró que timolol no dializa fácilmente

Si Tripligan<sup>®</sup> se ingiere accidentalmente, la siguiente información debe ser utilizada: en estudios orales de 2 semanas en ratas y ratones, las dosis de bimatoprost hasta 100 mg/kg/día no produjeron toxicidad. Esta dosis es al menos 160 veces mayor que la dosis accidental de 5 ml de solución oftálmica de bimatoprost al 0.01% en un niño de 10 kg.

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2.0 (Febrero 2015), para el producto de la referencia.

### 3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

#### A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS

##### 3.14.1. ETOPOSIDO 100 mg/5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19982071  
Radicado : 2016048636  
Fecha : 14/04/2016  
Interesado : AL Pharma S.A

Composición: Cada 5 mL contiene 100mg de Etopósido

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma pulmonar, linfomas malignos, leucemia aguda no linfocítica, tumores testiculares

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, disfunción hepática grave, embarazo. En caso de deterioro de la función hepática o renal puede producirse acumulación.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información para prescribir versión 1 para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión 1 para el producto de la referencia.

### 3.14.2. ACETAMINOFÉN 500 mg + FENILEFRINA HCL 10 mg TABLETAS

Expediente : 20006506  
Radicado : 2016041704  
Fecha : 01/04/2016  
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 500mg de Acetaminofén + 10mg de Fenilefrina HCl.

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a cualquiera de sus componentes. Niños menores de 12 años.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información para prescribir Tabletas Acetaminofén 500 mg Versión CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina HCL 10 mg GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016, para el producto de la referencia.

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

aprobar la información para prescribir **Tabletas Acetaminofén 500 mg Versión CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina HCL 10 mg GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016 para el producto de la referencia.**

### 3.14.3. SOLU-CORTEF® 100 mg POLVO PARA INYECCIÓN SOLU-CORTEF® 500 mg

Expediente : 34019 / 39185  
Radicado : 2016047895 / 2016047896  
Fecha : 13/04/2016  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada vial (Act-O-Vial) contiene hidrocortisona succinato sódica equivalente a 100 mg Hidrocortisona.

Cada vial (Act-O-Vial) contiene hidrocortisona succinato sódica equivalente a 500 mg Hidrocortisona

Forma Farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia corticosteroide

Contraindicaciones: Infecciones fúngicas sistémicas. Hipersensibilidad conocida al principio activo o componentes de la formulación. La administración de vacunas vivas o atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información para prescribir basada en CDS versión 9.0 de Enero 29 de 2016, para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir basada en CDS versión 9.0 de Enero 29 de 2016 para el producto de la referencia.

### 3.14.4. PAX® CALIENTE NOCHE GRANULADO SABOR A PANELA LIMON Y SABOR A LIMON

Expediente : 19721

Radicado : 2016040934  
 Fecha : 31/03/2016  
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada sobre X 6 gramos contiene 500 mg de Acetaminofén + 10mg de Fenilefrina HCl + 2mg de Clorfeniramina maleato.

Forma Farmacéutica: Gránulos

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, afecciones cardiacas severas, hipertiroidismo, hipertensión. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. Puede producir somnolencia. Si está embarazada o en periodo de lactancia consulte a su médico antes de tomar el producto. No debe usarse simultáneamente con otros productos que contengan acetaminofén. Deterioro de la función hepática (por ejemplo debido a la hepatitis) con síndrome de gilbert.

Precauciones: Si se presentan signos o síntomas de stevens-johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (net) (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones de mucosa). Los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información prescriptiva pax noche Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información prescriptiva pax noche Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016 para el producto de la referencia.

### 3.14.5. PAX® DIA GRANULADO

Expediente : 19984  
 Radicado : 2016041710  
 Fecha : 01/04/2016  
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada sobre X 6 gramos contiene 500mg de Acetaminofén + 10mg de Fenilefrina HCl.

Forma Farmacéutica: Gránulos

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Afecciones cardíacas severas, hipertiroidismo, hipertensión, adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. No debe usarse simultáneamente con otros productos que contengan acetaminofén. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma urticaria y shock anafiláctico. Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria, porque este producto se metaboliza a fenilalanina que puede causar toxicidad.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información prescriptiva pax<sup>®</sup> dia Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información prescriptiva pax<sup>®</sup> dia Acetaminofén CCSI V1 LRC 05/11/2.015 + Fenilefrina GLU V1-LRC 15 /12/ 2.015. Revisión Marzo 2.016 para el producto de la referencia.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados en los numerales del 3.13. al 3.14., corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 24 de Junio de 2016, se da por terminada la sesión ordinaria – virtual.



Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JORGE OLARTE CARO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL G.**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL**  
 Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO**  
 Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos  
 y Productos Biológicos de la Comisión Revisora