

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

#### ACTA No. 12

#### SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

16, 17, 18 Y 19 DE MAYO DE 2016

#### ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
    - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
    - 3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS
    - 3.1.4. NUEVAS ASOCIACIONES
    - 3.1.5. NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS
    - 3.1.6. NUEVAS CONCENTRACIONES
    - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
  - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
  - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

#### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

##### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión ordinaria - presencial 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

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

## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

#### 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

#### A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

##### 3.1.1.1. STRENSIQ 40 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE STRENSIQ 100 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20106677  
 Radicado : 2016030931  
 Fecha : 10/03/2016  
 Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.  
 Fabricante : Ajinomoto Althea Inc.

Composición:

Cada mL de solución contiene 40 mg de asfotasa alfa  
 Cada mL de solución contiene 100 mg de asfotasa alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Strensiq está indicado para el tratamiento prolongado de sustitución enzimática en pacientes con hipofosfatasa de inicio pediátrico para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad:

En los ensayos clínicos, no se han observado reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia o anafilactoides con asfotasa alfa. Es posible que ocurran reacciones de hipersensibilidad graves de tipo alérgico, entre ellas urticaria, dificultad respiratoria y/o colapso cardiovascular. Si ocurren estas reacciones, se recomienda suspender inmediatamente el tratamiento y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado. Se deben seguir las normas médicas vigentes para el tratamiento de urgencia. No ha habido ninguna reacción adversa relacionada con la presencia de anticuerpos anti-asfotasa alfa en los ensayos clínicos.

Además, los pacientes con anticuerpos positivos confirmados frente al medicamento no han mostrado signos de hipersensibilidad o taquifilaxia con la administración de asfotasa alfa.

Reacción a la inyección:

La administración de asfotasa alfa puede producir reacciones locales en el lugar de inyección (entre otras, eritema, exantema, decoloración, prurito, dolor, pápulas, nódulos, atrofia) definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que ocurre durante la inyección o hasta el final del día de inyección. Normalmente cambiar el lugar de inyección ayuda a controlar de forma eficaz estas reacciones. Por lo general, se han evaluado como reacciones no graves, de intensidad leve a moderada y autolimitadas.

Se debe interrumpir la administración de Strensiq en cualquier paciente que experimente reacciones graves a la inyección y se debe administrar el tratamiento médico adecuado.

Craneosinostosis:

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado acontecimientos adversos de craneosinostosis (asociados con un aumento de la presión intracraneal), incluido un empeoramiento de la craneosinostosis existente, en pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq y la progresión de la craneosinostosis. Estos acontecimientos probablemente estén asociados a enfermedades subyacentes. La craneosinostosis como una manifestación de la hipofosfatasa está documentada en la literatura publicada y ocurrió en el 61,3 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. La craneosinostosis puede producir un aumento de la presión intracraneal. Se recomienda un control periódico (incluida la oftalmoscopia para detectar signos de edema de papila) y una pronta intervención en

caso de aumento de la presión intracraneal en los pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa.

#### Calcificación ectópica:

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado casos de calcificación oftálmica (de la conjuntiva y de la córnea) y nefrocalcinosis en pacientes con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq y la calcificación ectópica. La calcificación oftálmica (de la conjuntiva o de la córnea) y la nefrocalcinosis como manifestaciones de la hipofosfatasa están documentadas en la literatura publicada. La nefrocalcinosis ocurrió en el 51,6 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. Se recomiendan pruebas oftalmológicas y ecografías renales periódicas en los pacientes con hipofosfatasa.

#### Hormona paratiroidea y calcio en suero:

La concentración de hormona paratiroidea en suero puede aumentar en los pacientes con hipofosfatasa que reciben asfotasa alfa, de forma más pronunciada durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Se recomienda vigilar la concentración de hormona paratiroidea y calcio en suero en los pacientes en tratamiento con asfotasa alfa. Puede ser necesario administrar suplementos de calcio y vitamina D oral.

#### Aumento de peso desproporcionado:

Los pacientes pueden mostrar un aumento de peso desproporcionado. Se recomienda supervisar la dieta.

#### Excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de inyección y reacciones adversas asociadas a la inyección. La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada y no graves. Se notificaron reacciones graves asociadas a la inyección en 2 pacientes que no suspendieron el tratamiento con asfotasa alfa: en 1 paciente con hipofosfatasa de inicio infantil se notificó fiebre y escalofríos, y en 1 paciente con hipofosfatasa de inicio juvenil se notificó hipoestesia oral, dolor en las extremidades, escalofríos y cefalea.

#### Tabla de reacciones adversas:

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos en 71 pacientes (edades de 1 día a 66 años). Las reacciones adversas con asfotasa alfa se

presentan según el sistema de clasificación de órganos y término preferente utilizando la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con hipofosfatasa (edades de 1 día a 66 años)

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Celulitis en el lugar de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Aumento de la tendencia a hematomas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hipoestesia oral Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema
	Frecuentes	Lipohipertrofia Piel laxa Decoloración de la piel incluyendo hipopigmentación Trastorno de la piel (piel estirada)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección <sup>1</sup> Pirexia Irritabilidad
	Frecuentes	Escalofríos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Contusión
	Frecuentes	Cicatriz

1- Los términos preferentes considerados como reacciones en el lugar de inyección se presentan en la sección siguiente

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

##### Reacciones en el lugar de inyección:

Las reacciones en el lugar de inyección (entre otras, eritema, decoloración, dolor, prurito, máculas, hinchazón, moratones, hipertrofia, induración, reacción, atrofia, nódulos, exantema, pápulas, hematoma, inflamación, urticaria, calor, hemorragia, celulitis y bultos en el lugar de inyección) son las reacciones adversas más frecuentes

observadas en aproximadamente el 73 % de los pacientes en los estudios clínicos. La frecuencia de las reacciones en el lugar de inyección fue mayor en pacientes con hipofosfatasa de inicio juvenil y en pacientes que recibieron inyecciones 6 veces por semana (en comparación con 3 veces por semana). La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y autolimitadas, y ninguna se notificó como acontecimiento adverso grave. Dos pacientes experimentaron reacciones en el lugar de inyección que llevaron a reducciones en las dosis de asfotasa alfa.

Uno de los 71 pacientes tratados en los ensayos clínicos presentó una reacción grave en el lugar de inyección de decoloración en el lugar de inyección que originó la suspensión del tratamiento.

#### Inmunogenicidad:

Existe la posibilidad de inmunogenicidad. Entre los 69 pacientes con hipofosfatasa incluidos en los ensayos clínicos y con datos post-basales, 56 (81,2 %) dieron positivo a anticuerpos contra el medicamento en algún momento después de recibir el tratamiento con Strensiq. Entre esos 56 pacientes, 25 (44,6 %) también presentaron anticuerpos neutralizantes. La respuesta de anticuerpos (con o sin presencia de anticuerpos neutralizantes) fue de naturaleza variada en el tiempo. No se ha demostrado que el desarrollo de anticuerpos afecte a la eficacia clínica o a la seguridad.

No se observó relación entre los acontecimientos adversos y la presencia de anticuerpos en los ensayos clínicos. Además, los pacientes con positivo confirmado a anticuerpos no han mostrado signos de hipersensibilidad o taquifilaxia tras la administración subcutánea de asfotasa alfa.

#### Sobredosis:

No hay experiencia de sobredosis con asfotasa alfa.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con asfotasa alfa. En función de su estructura y farmacocinética, es poco probable que asfotasa alfa afecte al metabolismo relacionado con el citocromo P450.

Asfotasa alfa presenta un dominio catalítico de la fosfatasa alcalina no específica de tejido. La administración de asfotasa alfa interfiere con la medición rutinaria de la fosfatasa alcalina sérica realizada por los laboratorios hospitalarios, de forma que se obtiene un resultado de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero de varios miles de unidades por litro. Los resultados de la actividad de la asfotasa alfa no se deben interpretar como equivalentes a la actividad de la fosfatasa alcalina en suero debido a las diferencias en las características de las dos enzimas.

#### Embarazo:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 10 N.º 64/28  
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM044 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

No hay datos relativos al uso de asfotasa alfa en mujeres embarazadas. Tras la administración subcutánea repetida a ratones gestantes en el intervalo de dosis terapéutica ( $>0,5$  mg/kg), los niveles de asfotasa alfa fueron cuantificables en los fetos con todas las dosis analizadas, lo que sugiere que asfotasa alfa atraviesa la placenta. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar asfotasa alfa durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

#### Lactancia:

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de asfotasa alfa en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con asfotasa alfa.

#### Fertilidad:

Se realizaron estudios de fertilidad preclínicos y no mostraron indicios de efectos en la fertilidad y en el desarrollo embrionario fetal.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Strensiq sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos metabólicos u óseos.

#### Posología:

La pauta posológica recomendada de asfotasa alfa es de 2 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea tres veces por semana, o una pauta posológica de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea seis veces por semana.

Consultar la tabla de posología incluida a continuación para más información.

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
3	6 mg	0,15 ml	0,3 ml			
4	8 mg	0,20 ml	0,3 ml			

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
5	10 mg	0,25 ml	0,3 ml			
6	12 mg	0,30 ml	0,3 ml	6 mg	0,15 ml	0,3 ml
7	14 mg	0,35 ml	0,45 ml	7 mg	0,18 ml	0,3 ml
8	16 mg	0,40 ml	0,45 ml	8 mg	0,20 ml	0,3 ml
9	18 mg	0,45 ml	0,45 ml	9 mg	0,23 ml	0,3 ml
10	20 mg	0,50 ml	0,7 ml	10 mg	0,25 ml	0,3 ml
11	22 mg	0,55 ml	0,7 ml	11 mg	0,28 ml	0,3 ml
12	24 mg	0,60 ml	0,7 ml	12 mg	0,30 ml	0,3 ml
13	26 mg	0,65 ml	0,7 ml	13 mg	0,33 ml	0,45 ml
14	28 mg	0,70 ml	0,7 ml	14 mg	0,35 ml	0,45 ml
15	30 mg	0,75 ml	1 ml	15 mg	0,38 ml	0,45 ml
16	32 mg	0,80 ml	1 ml	16 mg	0,40 ml	0,45 ml
17	34 mg	0,85 ml	1 ml	17 mg	0,43 ml	0,45 ml
18	36 mg	0,90 ml	1 ml	18 mg	0,45 ml	0,45 ml
19	38 mg	0,95 ml	1 ml	19 mg	0,48 ml	0,7 ml
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	40 mg	1,00 ml	1 ml
50				50 mg	0,50 ml	0,8 ml
60				60 mg	0,60 ml	0,8 ml
70				70 mg	0,70 ml	0,8 ml
80				80 mg	0,80 ml	0,8 ml
90				90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
100				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

Insuficiencia hepática y renal:



No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Strensiq en pacientes con insuficiencia hepática o renal, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Pacientes adultos:

Los datos de eficacia y seguridad en pacientes con hipofosfatasa mayores de 18 años son limitados.

Personas de edad avanzada:

No hay datos que indiquen que se deban tener consideraciones especiales cuando se administra Strensiq a pacientes de edad avanzada.

Vía de Administración: No reporta

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1.0
- Información para prescribir Versión 1.0

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

### 3.1.1.2. DENG VAXIA

Expediente : 20094756  
 Radicado : 2015081304 / 2015092206  
 Fecha : 12/01/2016  
 Interesado : Sanofi Psteur S.A.  
 Fabricante : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Luego de la reconstitución, una dosis (0,5 mL) contiene:

Virus CYD del dengue, serotipo 1\* .....4,50-6,0 log<sub>10</sub> DICCC50/dosis\*\*  
 Virus CYD del dengue, serotipo 2\* .....4,50-6,0 log<sub>10</sub> DICCC50/dosis\*\*

Virus CYD del dengue, serotipo 3\* .....4,50-6,0 log<sub>10</sub> DICC50/dosis\*\*

Virus CYD del dengue, serotipo 4\* .....4,50-6,0 log<sub>10</sub> DICC50/dosis\*\*

\* Elaborado en células Vero sin suero por tecnología de ADN recombinante.

\*\* DICC50: dosis infecciosa del 50 % en cultivo celular.

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para suspensión inyectable

Presentaciones:

Presentación monodosis:

- [Polvo (1 dosis) en vial + 0,5 mL de disolvente en una jeringa prellenada con 2 agujas separadas]; tamaño de empaque de 1 o 10.
- [Polvo (1 dosis) en vial + 0,5 mL de disolvente en una jeringa prellenada]; tamaño de empaque de 1 o 10.

Presentaciones multidosis:

- [Polvo (5 dosis) en vial], tamaño de envase de 10 + [2,5 mL de disolvente en vial], tamaño de empaque de 10 (polvo y disolvente en embalajes separados).
- [Polvo (5 dosis) en vial + 2,5 mL de disolvente en vial]; tamaño de empaque de 5.

Indicaciones: Dengvaxia<sup>®</sup> está indicada para prevenir el dengue causado por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue en personas de 9 a 60 años que viven en áreas endémicas.

Contraindicaciones: No debe recibir Dengvaxia<sup>®</sup> si usted o su hijo:

- Es alérgico (Hipersensible) a los principios activos o a cualquiera de los otros ingredientes de Dengvaxia<sup>®</sup> que se enumeran en la sección Composición.
- Ha desarrollado una reacción alérgica después de una administración anterior de Dengvaxia<sup>®</sup>.

Entre las señales de una reacción alérgica se encuentran erupción con comezón, dificultad para respirar e inflamación de la cara y de la lengua.

- Tiene una enfermedad con fiebre moderada o alta o una enfermedad aguda. En este caso, su médico pospondrá la administración de Dengvaxia<sup>®</sup> hasta que usted o su hijo se haya recuperado.
- Tiene un sistema inmunitario debilitado, debido a defectos genéticos, infección por el VIH o terapias que afecten al sistema inmunitario (por ejemplo dosis altas de corticoesteroides o quimioterapia).
- Está embarazada.
- Está en periodo de lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 10 N.º 64/28  
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM044 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Consulte a su médico antes de que se le administre Dengvaxia® si usted o su hijo:

- Está tomando tratamiento con inmunosupresores (20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente durante dos semanas o más). Su médico pospondrá la administración de Dengvaxia® hasta 4 semanas después de que suspenda el tratamiento.
- Ha experimentado algún problema de salud tras la administración de cualquier vacuna.

Su médico considerará cuidadosamente los riesgos y beneficios de la vacunación. Como todas las vacunas, es posible que Dengvaxia® no proteja al 100 % de las personas que han sido vacunadas. La vacunación con Dengvaxia® no sustituye la protección contra las picaduras de mosquito. Debe tomar las precauciones apropiadas para prevenir las picaduras de mosquito, incluido el uso de repelentes, ropa adecuada y mosquiteros.

Pueden ocurrir desmayos (generalmente en adolescentes), en ocasiones acompañados de caídas, después, o incluso antes, de cualquier inyección con una aguja. Por lo tanto, infórmele al médico si usted o su hijo se han desmayado antes de una inyección.

Niños:

Los niños menores de 9 años de edad no deben recibir la vacuna.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Dengvaxia® puede provocar efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Reacciones alérgicas graves (serias):

Si se presenta alguno de los siguientes síntomas después de haber partido del lugar donde usted o su hijo recibió una inyección, debe consultar a un médico inmediatamente:

- Dificultad para respirar,
- Coloración azulada en la lengua o los labios,
- Sarpullido,
- Hinchazón de la cara o la garganta.
- Presión baja que provoca mareo o desmayo.

Cuando ocurren, estos signos o síntomas, suelen desarrollarse rápidamente después de que se administra la inyección y mientras usted o su hijo aún están en la clínica o el consultorio del médico.

Las reacciones alérgicas graves son muy raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 000 personas), después de recibir cualquier vacuna.

Otros efectos secundarios:

Los siguientes efectos secundarios fueron informados durante estudios clínicos en niños, adolescentes y adultos (desde los 9 años y hasta los 60 años). La mayoría de los efectos secundarios informados ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a la inyección de Dengvaxia®.

Muy frecuentes: (puede afectar a más de 1 de cada 10 usuarios) o dolor de cabeza.  
o dolor muscular (mialgia)  
o malestar general  
o sensación de debilidad (astenia)  
o dolor en el lugar de la inyección  
o fiebre

Frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 10 usuarios)  
o reacciones en el lugar de la inyección: enrojecimiento (eritema), amoratamiento (hematoma), hinchazón y comezón (prurito).

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)  
o infecciones de las vías respiratorias superiores  
o mareos  
o dolor de garganta (dolor orofaríngeo)  
o tos  
o escurrimiento nasal (rinorrea)  
o náusea  
o erupción cutánea (sarpullido)  
o dolor de cuello  
o endurecimiento de la piel en el lugar de la inyección (induración en el lugar de la inyección)

Efectos secundarios adicionales en adultos (de 18 hasta 60 años, inclusive):

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)  
o ganglios inflamados (linfadenopatía)  
o migrañas  
o dolor en las articulaciones (artralgia)  
o síntomas similares a la gripe (enfermedad parecida a la gripe)  
Efectos secundarios adicionales en niños y adolescentes (de 9 hasta 17 años, inclusive):

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)  
o erupción con comezón (urticaria)

Interacciones:

El efecto de Dengvaxia® podría no ser óptimo si se utiliza junto con medicamentos que suprimen el sistema inmunitario, como los corticoesteroides o la quimioterapia. Informe a su médico si usted o su hijo está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otra vacuna o medicamento, incluidos los medicamentos que no requieren prescripción médica.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Usted o su hijo recibirán 3 inyecciones de 0,5 mL cada una a intervalos de 6 meses. La primera inyección se aplicará en la fecha elegida o programada; la segunda inyección se aplicará 6 meses después de la primera, y la tercera, 6 meses después de la segunda.

Dengvaxia® se administra a adultos, adolescentes y niños de 9 a 60 años que viven en áreas endémicas.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013142, generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.1.9., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto radicado bajo el número de la referencia
- Información para prescribir radicado bajo el número de la referencia
- Resumen de las características del producto radicado bajo el número de la referencia

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dada la relevancia del tema, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.**

#### 3.1.1.3. PARSABIV® SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20103275  
 Radicado : 2015165346  
 Fecha : 20/12/2015  
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Fabricante : Patheon Manufacturing Services LLC

Composición: Cada solución inyectable contiene 3,1 mg de etelcalcetida HCl equivale a una solución de 2,5 mg de etelcalcetida en 0,5 mL (5 mg/mL).

Cada solución inyectable contiene 6,2 mg de etelcalcetida HCl equivale a una solución de 5 mg de etelcalcetida en 1 mL (5 mg/mL).

Cada solución inyectable contiene 12,3 mg de etelcalcetida HCl equivale a una solución de 10 mg de etelcalcetida en 2 mL (5 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Presentaciones: Parsabiv inyectable se suministra como vial de único uso (vidrio tipo I) con tapón (fluoropolímero laminado elastomérico) y un sello de aluminio con tapa de protección contra el polvo flip-off que contiene 5 mg/mL de etelcalcetida como solución estéril, sin preservantes, lista para utilizar en las siguientes concentraciones y tamaños de empaque:

Concentración de la Dosis	Tamaño de Empaque
Vial de un solo uso de 2,5 mg/0,5 mL	Empaque por 1,6,10 y 42 unidades
Vial de un solo de 5 mg/1 mL	Empaque por 1,6,10 y 42 unidades
Vial de un solo de 10 mg/2 mL	Empaque por 1,6,10 y 42 unidades

Indicaciones: Parsabiv está indicado para el tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) sometidos a hemodiálisis.

Contraindicaciones:

Hipocalcemia

Parsabiv no debe iniciarse si el calcio sérico corregido es menor al límite inferior de normalidad.

Hipersensibilidad

Parsabiv está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

## Hipocalcemia

Parsabiv disminuye el calcio sérico y puede producir hipocalcemia. El tratamiento con Parsabiv no debe iniciarse en pacientes con ERC que están recibiendo diálisis si el calcio sérico corregido es menor al límite inferior de normalidad.

Se recomienda monitorear a los pacientes con relación a la ocurrencia de hipocalcemia. Se deben monitorear los niveles de calcio sérico antes de iniciar el tratamiento, dentro de la semana después del inicio o ajuste de la dosis y cada 4 semanas durante el tratamiento con Parsabiv. Las posibles manifestaciones de hipocalcemia incluyen parestesias, mialgias, espasmos musculares y convulsiones. Debe recomendarse a los pacientes contactar a un profesional de la salud si presentan síntomas de hipocalcemia.

Si se presentan disminuciones clínicamente significativas en el calcio sérico corregido, deberán tomarse medidas para aumentar los niveles de calcio sérico.

### Arritmia Ventricular y Prolongación de QT Secundaria a Hipocalcemia:

Las disminuciones en el calcio sérico pueden prolongar el intervalo QT, lo que potencialmente puede conllevar a arritmia ventricular. Mientras se está bajo tratamiento con PARSABIV se recomienda monitorear estrechamente los niveles de calcio sérico en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, antecedentes de prolongación de QT, antecedentes familiares de síndrome de QT prolongado o muerte cardíaca súbita y otras condiciones que predisponen a la prolongación del intervalo QT y a la arritmia ventricular.

### Convulsiones:

El umbral de las convulsiones puede disminuirse por las reducciones significativas en los niveles del calcio sérico. Mientras esté recibiendo PARSABIV se debe monitorear de cerca los niveles de calcio sérico en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos.

### Empeoramiento de la Insuficiencia Cardíaca

La disminución del desempeño miocárdico, hipotensión e insuficiencia cardíaca congestiva pueden asociarse con reducciones significativas en los niveles de calcio sérico. Los niveles de calcio sérico en pacientes con antecedentes de falla cardíaca congestiva deben monitorearse mientras se están tratando con PARSABIV®, ya que puede asociarse con reducciones en los niveles de calcio sérico.

### Coadministración con Otros Productos

Los pacientes que están recibiendo Parsabiv no deben recibir cinacalcet HCl. La administración concurrente puede conllevar a hipocalcemia severa.

Administrar Parsabiv con precaución en pacientes que están recibiendo otros medicamentos conocidos por disminuir el calcio sérico. Se debe monitorear de cerca los niveles de calcio sérico en pacientes que estén recibiendo otros medicamentos conocidos por disminuir el calcio sérico.

### Hueso Adinámico

Puede desarrollarse la enfermedad de hueso adinámico si los niveles de PTH se suprimen crónicamente por debajo de 100 pg/mL. Si los niveles de PTH disminuyen por debajo del rango objetivo recomendado, la dosis de esteroides de vitamina D y/o Parsabiv debe reducirse o se debe interrumpir el tratamiento. Después de la interrupción, reiniciar la terapia a una dosis menor para mantener la PTH en el rango objetivo

**Dosificación y Grupo Etario:** La dosis inicial recomendada de Parsabiv para adultos es de 5 mg administrados mediante inyección en bolo 3 veces por semana. Parsabiv se administra en la línea venosa del circuito de conexión a hemodiálisis al final del tratamiento durante la devolución del líquido o intravenosamente después de devolver la sangre al paciente. El calcio sérico corregido debe ser  $\geq 8,3$  mg/dL antes de la administración de la primera dosis de Parsabiv, antes del aumento de la dosis de Parsabiv, o al reinicio de Parsabiv después de interrumpir la dosis.

Parsabiv debe titularse de modo que las dosis se individualicen entre 2,5 mg y 15 mg. Parsabiv no debe administrarse con una frecuencia mayor a 3 veces por semana. Deberá medirse la hormona paratiroidea (PTH) después de 4 semanas de iniciar o ajustar la dosis de Parsabiv para determinar si es necesario ajustar la dosis. La dosis de Parsabiv puede aumentarse en incrementos de 2,5 mg o 5 mg con una frecuencia no mayor a cada 4 semanas hasta una dosis máxima de 15 mg 3 veces por semana hasta alcanzar el valor de PTH objetivo. Si la PTH es menor al rango objetivo, la dosis de Parsabiv debe reducirse o interrumpirse temporalmente. Si se interrumpe la dosis, Parsabiv deberá reiniciarse a una dosis menor hasta alcanzar el nivel de PTH objetivo deseado.

El calcio sérico debe medirse dentro de 1 semana después del inicio o ajuste de la dosis de Parsabiv. Una vez la dosis de mantenimiento se ha establecido, deberá medirse el calcio sérico corregido aproximadamente cada 4 semanas. En caso de que se presenten disminuciones clínicamente significativas en los niveles de calcio sérico corregido menores de 8,3 mg/dL y/o se presenten síntomas de hipocalcemia, se recomienda el siguiente manejo:



Valor de Calcio Sérico Corregido o Síntomas Clínicos de Hipocalcemia	Recomendaciones
<8,3 mg/dL (2,07 mmol/L) y $\geq 7,5$ mg/dL (1,88 mmol/L)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si se considera clínicamente indicado:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Empezar o aumentar suplementos de calcio, quelantes de fosfato que contengan calcio, y/o esteroides de vitamina D</li> <li>○ Aumentar la concentración del calcio en el líquido de diálisis</li> </ul> </li> </ul>
<7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) o se presentan síntomas de hipocalcemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir PARSABIV hasta que los niveles de calcio sérico corregido sean <math>\geq 8,3</math> mg/dL (2,07 mmol/L) y se resuelvan los síntomas de hipocalcemia (si estaban presentes).</li> <li>• Si se considera clínicamente indicado:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Iniciar o aumentar suplementos de calcio, los quelantes de fosfato que contengan calcio, y/o esteroides de vitamina D.</li> <li>○ Aumentar la concentración de calcio en el líquido de diálisis.</li> </ul> </li> <li>• Reiniciar PARSABIV a una dosis 5 mg menor que la última dosis administrada. Si la última dosis de PARSABIV administrada al paciente fue 2,5 mg o 5 mg, reiniciar a 2,5 mg una vez los niveles de calcio sérico corregido sean <math>\geq 8,3</math> mg/dL (2,07 mmol/L) y se resuelvan los síntomas de hipocalcemia (si estaban presente).</li> </ul>

Si se omite un tratamiento de hemodiálisis programado regularmente, Parsabiv debe administrarse en el siguiente tratamiento de hemodiálisis a la misma dosis. No administrar las dosis omitidas. Si las dosis de Parsabiv se omiten durante más de 2 semanas, Parsabiv deberá administrarse a 5 mg (o 2,5 mg si esa era la última dosis administrada al paciente) y titular hasta alcanzar el valor de PTH deseado.

Parsabiv puede utilizarse solo o en combinación con esteroides de vitamina D y/o quelantes de fosfato.

Vía de Administración: Parsabiv se administra en la línea venosa del circuito de conexión a hemodiálisis al final del tratamiento durante la devolución del líquido o intravenosamente después de devolver la sangre al paciente.

Interacciones: No existe riesgo conocido de interacción medicamentosa farmacocinética con etelcalcetida

Efectos Adversos: Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, diarrea, náusea, vómito, disminución del calcio en la sangre, hipocalcemia, hipercalemia, hipofosfatemia, espasmo muscular, mialgia, cefalea, parestesia, hipotensión

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Aprobación de la evaluación farmacológica de nueva entidad química, forma farmacéutica y concentración.
- Declarar como Nueva Entidad Química el principio activo Etelcalcetida y protección de los datos de prueba de acuerdo con el Decreto 2085/2002.
- Aprobación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de inserto Versión 1 del 29 de octubre de 2015
- Aprobación Información para prescribir Versión 1 del 29 de octubre de 2015

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.**

## B) PRODUCTOS DE SINTESIS

### 3.1.1.4. HARVONI®

Expediente : 20106277  
 Radicado : 2016025979  
 Fecha : 01/03/2016  
 Interesado : Gador S.A.S.  
 Fabricante : Patheon INC

Composición: Cada tableta contiene sofosbuvir 400.0 mg, ledipasvir 90.0 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Harvoni está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en adultos:

- Pacientes con HCC de genotipo 1, 4, 5 o 6
    - Pacientes sin cirrosis
    - Pacientes con cirrosis compensada
    - Pacientes post trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada
    - Pacientes con cirrosis descompensada, independientemente del estado de trasplante
    - Pacientes con HCC de genotipo 3
    - Pacientes con cirrosis compensada y/o fracaso del tratamiento anterior
- Incluye a los pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

La administración concomitante con rosuvastatina o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Precauciones y Advertencias: Harvoni no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos que contengan sofosbuvir.

Actividad específica según genotipo:

- Los datos clínicos para respaldar el uso de Harvoni en pacientes infectados por el VHC de genotipo 3 son limitados.
- No se ha investigado la eficacia relativa de una guía de 12 semanas consistente en ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina, comparada con una guía de 24 semanas de sofosbuvir + ribavirina.
- Se recomienda un tratamiento conservador de 24 semanas en todos los pacientes de genotipo 3 con tratamiento previo y en los pacientes de genotipo 3 sin ningún tratamiento previo y con cirrosis.
- Los datos clínicos para respaldar el uso de Harvoni en pacientes infectados por el VHC de genotipo 2 y 6 son limitados.

Bradicardia severa y bloqueo cardiaco:

Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardiaco cuando Harvoni se utiliza con amiodarona, con o sin otros fármacos para disminuir la frecuencia cardiaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir asociado a antivirales de acción directa. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman Harvoni cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de Harvoni. Los pacientes de alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se deben monitorizar adecuadamente aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con Harvoni.

A todos los pacientes que reciben Harvoni en combinación con amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardiaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Tratamiento de pacientes con exposición previa a antivirales de acción directa contra el VHC:

En pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir se observa en la mayoría de los casos una selección de mutaciones de resistencia en NS5A que reducen sustancialmente la sensibilidad a ledipasvir. Datos limitados indican que dichas mutaciones de NS5A no revierten durante el seguimiento a largo plazo. Actualmente no existen datos para respaldar la eficacia de la repetición del tratamiento en pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con una guía posterior que contiene un inhibidor de NS5A. De modo similar, actualmente no existen datos para respaldar la eficacia de los inhibidores de la proteasa NS3/4A en pacientes en quienes ha fracasado anteriormente el tratamiento previo que incluía un inhibidor de la proteasa NS3/4A. Dichos pacientes pueden depender por tanto de otras clases de fármacos para la remisión de la infección por VHC. En consecuencia, se debe contemplar un tratamiento más largo en pacientes con opciones inciertas de repetición del tratamiento.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis de Harvoni en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado la seguridad de Harvoni en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o nefropatía terminal (NT) que precisa hemodiálisis. Cuando se utilice Harvoni en combinación con ribavirina, consulte también la Información de Prescripción de ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) <50 ml/min.

Pacientes con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático:

No se ha investigado la eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en pacientes infectados por VHC de genotipo 5 y de genotipo 6 con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático. El tratamiento con Harvoni se debe orientar en función de la evaluación de los beneficios y riesgos potenciales de cada paciente en concreto.

Uso con inductores potentes de la glucoproteína P:

Los medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (p. ej., rifampicina, carbamazepina y fenitoína) pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir, lo que puede ocasionar la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Harvoni. Dichos medicamentos no se deben usar con Harvoni.

Uso con ciertas guías antirretrovirales contra el VIH:

Harvoni ha mostrado aumentar la exposición a tenofovir, especialmente cuando se emplea conjuntamente con una guía contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil fumarato y un estimulador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético. Se deben tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales que se asocian a la administración concomitante de Harvoni con el comprimido combinado de dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir disoproxil fumarato administrados conjuntamente con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (p. ej. atazanavir o darunavir), en especial en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben Harvoni de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con tenofovir. Consultar la Información de Prescripción de tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

Uso con inhibidores de la HMG-CoA reductasa:

La administración concomitante de Harvoni con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) puede aumentar significativamente la concentración de la estatina, lo que incrementa el riesgo de miopatía y rhabdomiolisis.

Coinfección por VHC/VHB (virus de la hepatitis B):

No se dispone de datos sobre el uso de Harvoni en los pacientes con coinfección por VHC/VHB.

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de Harvoni en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población.

Excipientes

Harvoni contiene lactosa. En consecuencia, los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

La evaluación de la seguridad de ledipasvir/sofosbuvir se basa en los datos combinados de tres ensayos clínicos de fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2) en los que participaron 215, 539 y 326 pacientes que recibieron ledipasvir/sofosbuvir durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente, y 216, 328 y 328 pacientes que recibieron un tratamiento combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente. Estos ensayos no incluyeron ningún grupo de referencia que no recibiera ledipasvir/sofosbuvir. Otros datos adicionales incluyeron una comparación con doble enmascaramiento de la seguridad de ledipasvir/sofosbuvir (12 semanas) y placebo en 155 pacientes cirróticos.

El porcentaje de pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 0 %, <1 % y 1 % para los pacientes que recibieron ledipasvir/sofosbuvir durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente, y de <1 %, 0 %, y 2 % para los pacientes que recibieron el tratamiento combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente.

En los ensayos clínicos, la fatiga y la cefalea fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ledipasvir/sofosbuvir en comparación con placebo. Cuando ledipasvir/sofosbuvir se estudió junto con ribavirina, las reacciones adversas más frecuentes del tratamiento combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina concordaron con el perfil de seguridad conocido de la ribavirina, sin un aumento de la frecuencia ni de la gravedad de las reacciones adversas previstas.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con Harvoni (Tabla 2). Las reacciones adversas se incluyen a continuación según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: 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  $< 1/1.000$ ) o muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas identificadas con Harvoni.

Frecuencia	Reacción adversa medicamentosa
Trastornos del sistema nervioso:	
Muy frecuentes	cefalea
Trastornos generales:	
Muy frecuentes	fatiga

Pacientes con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático:

Se evaluó el perfil de seguridad de ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina durante 12 o 24 semanas en pacientes con hepatopatía descompensada y/o después de un trasplante hepático en un ensayo abierto (SOLAR-1). No se detectaron reacciones adversas medicamentosas nuevas en los pacientes con cirrosis descompensada y/o después de un trasplante hepático que recibieron ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. Aunque se produjeron acontecimientos adversos, incluidos acontecimientos adversos graves, con mayor frecuencia en este ensayo que en los ensayos en los que se excluyó a los pacientes descompensados y/o después de un trasplante hepático, los acontecimientos adversos observados fueron los esperados como secuelas clínicas de una hepatopatía avanzada y/o un trasplante hepático o fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de la ribavirina.

El 39% y el 13% de los pacientes tratados con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina presentaron disminuciones de la hemoglobina a  $< 10$  g/dl y  $< 8,5$  g/dl, respectivamente, durante el tratamiento. La ribavirina se interrumpió en el 19% de los pacientes.

En el 10% de los receptores de trasplante hepático se realizó una modificación de los medicamentos inmunosupresores.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Harvoni en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

**Arritmias cardíacas.** Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardiaco cuando Harvoni se utiliza con amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos.

Interacciones:

Dado que Harvoni contiene ledipasvir y sofosbuvir, toda interacción que se haya identificado individualmente con estos principios activos se puede producir con Harvoni.

Potencial de Harvoni para afectar a otros medicamentos:

Ledipasvir es un inhibidor *in vitro* del transportador de fármacos glucoproteína P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y puede aumentar la absorción intestinal de los sustratos de estos transportadores administrados de forma concomitante. Los datos *in vitro* indican que ledipasvir puede ser un inductor débil de enzimas metabolizantes como CYP3A4, CYP2C y UGT1A1. Los compuestos que son sustratos de estas enzimas pueden tener unas concentraciones plasmáticas menores cuando se administran de forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir. *In vitro* ledipasvir inhibe el CYP3A4 y el UGT1A1 intestinal. Los medicamentos que tienen un intervalo terapéutico estrecho y que son metabolizados por estas isoenzimas se deben utilizar con precaución y vigilar con cuidado.

Potencial de otros medicamentos para afectar a Harvoni:

Ledipasvir y sofosbuvir son sustratos del transportador de fármacos glucoproteína P y de BCRP, mientras que GS-331007 no lo es. Los medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina y fenitoína) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de ledipasvir/sofosbuvir y no se deben usar con Harvoni. La administración concomitante con medicamentos que inhiben la glucoproteína P o la BCRP puede aumentar las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir sin incrementar las de GS-331007; Harvoni se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la glucoproteína P o de la BCRP. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con ledipasvir/sofosbuvir mediadas por las enzimas del CYP450 o UGT1A1.



### Interacciones entre Harvoni y otros medicamentos:

En la Tabla 3 se relaciona una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados estuvo dentro “↔”, se extendió por encima “↑”, o se extendió por debajo “↓” de los límites de equivalencia predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en ensayos realizados con ledipasvir/sofosbuvir o con ledipasvir y sofosbuvir como medicamentos individuales, o son interacciones medicamentosas pronosticadas que pueden ocurrir con ledipasvir/sofosbuvir. La tabla no es totalmente incluyente.

**Tabla 3:** Interacciones entre Harvoni y otros medicamentos:

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>
<b>AGENTES REDUCTORES DEL ÁCIDO</b>	
La solubilidad de ledipasvir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevé que los medicamentos que aumentan el pH gástrico disminuyan la concentración de ledipasvir.	
<i>Antiácidos</i>	
P. ej.: Hidróxido de aluminio o magnesio; carbonato de calcio	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Aumento del pH gástrico)
Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de Harvoni.	
<i>Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub></i>	
Famotidina (40 mg en dosis única)/ ledipasvir (90 mg en dosis única) <sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg en dosis única) <sup>c, d</sup> Famotidina administrada simultáneamente con Harvoni <sup>d</sup> Cimetidina <sup>e</sup> Nizatidina <sup>e</sup> Ranitidina <sup>e</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,80 (0,69, 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76, 1,06) Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,15 (0,88, 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00, 1,24) GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,97, 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02, 1,11) (Aumento del pH gástrico)
Famotidina (40 mg en dosis única)/ ledipasvir (90 mg en dosis	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,83 (0,69, 1,00)

<p>única)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg en dosis única)<sup>c, d</sup></p> <p>Famotidina administrada 12 horas antes de Harvoni<sup>d</sup></p>	<p>↔ AUC 0,98 (0,80, 1,20)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,76, 1,32)</p> <p>↔ AUC 0,95 (0,82, 1,10)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,07, 1,20)</p> <p>↔ AUC 1,06 (1,01, 1,12)</p> <p>(Aumento del pH gástrico)</p>
<p>Los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con Harvoni en dosis que no superen unos niveles posológicos comparables a famotidina 40 mg dos veces al día.</p>	
<p><i>Inhibidores de la bomba de protones</i></p>	
<p>Omeprazol (20 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg en dosis única)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg en dosis única)<sup>c</sup></p> <p>Omeprazol administrado simultáneamente con Harvoni</p> <p>Lansoprazol<sup>e</sup></p> <p>Rabeprazol<sup>e</sup></p> <p>Pantoprazol<sup>e</sup></p> <p>Esomeprazol<sup>e</sup></p>	<p>Ledipasvir</p> <p>↓ C<sub>max</sub> 0,89 (0,61, 1,30)</p> <p>↓ AUC 0,96 (0,66, 1,39)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,12 (0,88, 1,42)</p> <p>↔ AUC 1,00 (0,80, 1,25)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,14 (1,01, 1,29)</p> <p>↔ AUC 1,03 (0,96, 1,12)</p> <p>(Aumento del pH gástrico)</p>
<p>Los inhibidores de la bomba de protones no se deben tomar antes de Harvoni.</p>	
<p><b>ANTIARRÍTMICOS</b></p>	
<p>Amiodarona</p> <p>Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con Harvoni.</p>	<p>Interacción no estudiada.</p>
<p>Digoxina</p>	<p>Interacción no estudiada.</p> <p><i>Prevista:</i></p> <p>↑ Digoxina</p> <p>↔ Ledipasvir</p> <p>↔ Sofosbuvir</p> <p>↔ GS-331007</p> <p>(Inhibición de la glucoproteína P)</p>
<p>Es preciso obrar con cautela y se recomienda monitorizar las concentraciones terapéuticas de digoxina cuando se administre de forma concomitante con Harvoni.</p>	
<p><b>ANTICOAGULANTES</b></p>	
<p>Dabigatrán etexilato</p>	<p>Interacción no estudiada.</p> <p><i>Prevista:</i></p> <p>↑ Dabigatrán</p> <p>↔ Ledipasvir</p> <p>↔ Sofosbuvir</p> <p>↔ GS-331007</p> <p>(Inhibición de la glucoproteína P)</p>

Se recomienda monitorización clínica, en busca de signos de hemorragia y anemia, cuando se administra de forma concomitante dabigatrán etexilato con Harvoni.

#### ANTIEPILEPTICOS

Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Oxcarbazepina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)
---	---

Harvoni no se debe usar con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital u oxcarbazepina.

#### ANTIMICOBACTERIANOS

Rifampicina (600 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg en dosis única) <sup>d</sup>	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> Rifampicina ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> <i>Observada:</i> Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,65 (0,56, 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36, 0,48) (Inducción de la glucoproteína P)
---	--

Rifampicina (600 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) <sup>d</sup>	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> Rifampicina ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> <i>Observada:</i> Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) (Inducción de la glucoproteína P)
--	--

Harvoni no se debe usar con rifampicina, un potente inductor de la glucoproteína P.

Rifabutina Rifapentina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)
---------------------------	---

No se recomienda la administración concomitante de Harvoni con rifabutina o rifapentina.

**PRODUCTOS CONTRA EL VHC**

Simeprevir (150 mg una vez al día)/ ledipasvir (30 mg una vez al día)

Simeprevir<sup>h</sup>

Simeprevir

↑ C<sub>max</sub> 2,61 (2,39, 2,86)

↑ AUC 2,69 (2,44, 2,96)

Ledipasvir

↑ C<sub>max</sub> 1,81 (1,69, 2,94)

↑ AUC 1,92 (1,77, 2,07)

Simeprevir

↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,71, 1,30)

↔ AUC 0,94 (0,67, 1,33)

Sofosbuvir

↑ C<sub>max</sub> 1,91 (1,26, 2,90)

↑ AUC 3,16 (2,25, 4,44)

GS-331007

↓ C<sub>max</sub> 0,69 (0,52, 0,93)

↔ AUC 1,09 (0,87, 1,37)

Las concentraciones de ledipasvir, sofosbuvir y simeprevir aumentan cuando simeprevir se administra de forma concomitante con Harvoni. No se recomienda la administración concomitante.

**FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA**

Efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>c, d</sup>/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>c, d</sup>

Efavirenz

↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,79, 0,97)

↔ AUC 0,90 (0,84, 0,96)

↔ C<sub>min</sub> 0,91 (0,83, 0,99)

Emtricitabina

↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,97, 1,21)

↔ AUC 1,05 (0,98, 1,11)

↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98, 1,11)

Tenofovir

↑ C<sub>max</sub> 1,79 (1,56, 2,04)

↑ AUC 1,98 (1,77, 2,23)

↑ C<sub>min</sub> 2,63 (2,32, 2,97)

Ledipasvir

↓ C<sub>max</sub> 0,66 (0,59, 0,75)

↓ AUC 0,66 (0,59, 0,75)

↓ C<sub>min</sub> 0,66 (0,57, 0,76)

Sofosbuvir

↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,87, 1,23)

↔ AUC 0,94 (0,81, 1,10)

GS-331007

↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,76, 0,96)

↔ AUC 0,90 (0,83, 0,97)

↔ C<sub>min</sub> 1,07 (1,02, 1,13)

No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato.

<p>Emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 25 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>c, d</sup></p>	<p>Emtricitabina  ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98, 1,06)  ↔ AUC 1,05 (1,02, 1,08)  ↔ C<sub>min</sub> 1,06 (0,97, 1,15)  Rilpivirina  ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88, 1,07)  ↔ AUC 1,02 (0,94, 1,11)  ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,03, 1,21)  Tenofovir  ↔ C<sub>max</sub> 1,32 (1,25, 1,39)  ↑ AUC 1,40 (1,31, 1,50)  ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,74, 2,10)  Ledipasvir  ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,95, 1,07)  ↔ AUC 1,08 (1,02, 1,15)  ↔ C<sub>min</sub> 1,16 (1,08, 1,25)  Sofosbuvir  ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,93, 1,20)  ↔ AUC 1,10 (1,01, 1,21)  GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,01, 1,11)  ↔ AUC 1,15 (1,11, 1,19)  ↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,13, 1,24)</p> <p>No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato.</p>
<p>Abacavir/ lamivudina (600 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>c, d</sup></p>	<p>Abacavir  ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,87, 0,97)  ↔ AUC 0,90 (0,85, 0,94)  Lamivudina  ↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,87, 1,00)  ↔ AUC 0,94 (0,90, 0,98)  ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,05, 1,20)  Ledipasvir  ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,01, 1,19)  ↔ AUC 1,18 (1,10, 1,28)  ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,17, 1,36)  Sofosbuvir  ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,85, 1,35)  ↔ AUC 1,21 (1,09, 1,35)  GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,94, 1,07)  ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09)  ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (1,01, 1,14)</p> <p>No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de abacavir/ lamivudina.</p>
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH</b>	
<p>Atazanavir potenciado con ritonavir (300 mg/ 100 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>c, d</sup></p>	<p>Atazanavir  ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00, 1,15)  ↔ AUC 1,33 (1,25, 1,42)  ↑ C<sub>min</sub> 1,75 (1,58, 1,93)  Ledipasvir</p>

	<p> <math>\uparrow</math> C<sub>max</sub> 1,98 (1,78, 2,20)  <math>\uparrow</math> AUC 2,13 (1,89, 2,40)  <math>\uparrow</math> C<sub>min</sub> 2,36 (2,08, 2,67)  <b>Sofosbuvir</b>  <math>\leftrightarrow</math> C<sub>max</sub> 0,96 (0,88, 1,05)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,08 (1,02, 1,15)  <b>GS-331007</b>  <math>\leftrightarrow</math> C<sub>max</sub> 1,13 (1,08, 1,19)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,23 (1,18, 1,29)  <math>\leftrightarrow</math> C<sub>min</sub> 1,28 (1,21, 1,36) </p> <p>No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de atazanavir (potenciado con ritonavir). Para la combinación de tenofovir/emtricitabina + atazanavir/ritonavir, ver más abajo.</p>
<p>Atazanavir potenciado con ritonavir (300 mg/ 100 mg una vez al día) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>c, d</sup></p> <p>Administrados simultáneamente<sup>f</sup></p>	<p> <b>Atazanavir</b>  <math>\leftrightarrow</math> C<sub>max</sub> 1,07 (0,99, 1,14)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,27 (1,18, 1,37)  <math>\uparrow</math> C<sub>min</sub> 1,63 (1,45, 1,84)  <b>Ritonavir</b>  <math>\leftrightarrow</math> C<sub>max</sub> 0,86 (0,79, 0,93)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 0,97 (0,89, 1,05)  <math>\uparrow</math> C<sub>min</sub> 1,45 (1,27, 1,64)  <b>Emtricitabina</b>  <math>\leftrightarrow</math> C<sub>max</sub> 0,98 (0,94, 1,02)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,00 (0,97, 1,04)  <math>\leftrightarrow</math> C<sub>min</sub> 1,04 (0,96, 1,12)  <b>Tenofovir</b>  <math>\uparrow</math> C<sub>max</sub> 1,47 (1,37, 1,58)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,35 (1,29, 1,42)  <math>\uparrow</math> C<sub>min</sub> 1,47 (1,38, 1,57)  <b>Ledipasvir</b>  <math>\uparrow</math> C<sub>max</sub> 1,68 (1,54, 1,84)  <math>\uparrow</math> AUC 1,96 (1,74, 2,21)  <math>\uparrow</math> C<sub>min</sub> 2,18 (1,91, 2,50)  <b>Sofosbuvir</b>  <math>\leftrightarrow</math> C<sub>max</sub> 1,01 (0,88, 1,15)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,11 (1,02, 1,21)  <b>GS-331007</b>  <math>\leftrightarrow</math> C<sub>max</sub> 1,17 (1,12, 1,23)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,31 (1,25, 1,36)  <math>\uparrow</math> C<sub>min</sub> 1,42 (1,34, 1,49) </p> <p>No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas.</p> <p>Las concentraciones de atazanavir también aumentan, con riesgo de aumento de los niveles de bilirrubina/ictericia. Dicho riesgo es aún mayor si se utiliza ribavirina como parte del tratamiento contra el VHC.</p>

<p>Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>d</sup></p> <p>Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)</p>	<p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,88, 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84, 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,86, 1,10)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,34, 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28, 1,49) ↑ C<sub>min</sub> 1,39 (1,29, 1,51)</p> <p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94, 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78, 0,96)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90, 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30)</p> <p>No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de darunavir (potenciado con ritonavir). Para la combinación de tenofovir/emtricitabina + darunavir/ritonavir, ver más abajo.</p>
<p>Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>c, d</sup></p> <p>Administrados simultáneamente<sup>f</sup></p>	<p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,96, 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99, 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (0,98, 1,20)</p> <p>Ritonavir ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,01, 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15, 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,48 (1,34, 1,63)</p> <p>Emtricitabina ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,96, 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00, 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,03 (0,97, 1,10)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,64 (1,54, 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42, 1,59) ↑ C<sub>min</sub> 1,59 (1,49, 1,70)</p> <p>Ledipasvir ↔ C<sub>max</sub> 1,11 (0,99, 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00, 1,25) ↔ C<sub>min</sub> 1,17 (1,04, 1,31)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,63 (0,52, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65, 0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,04, 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16, 1,24) ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,20, 1,32)</p> <p>No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas.</p>

<p>Lopinavir potenciado con ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato</p> <p>No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas.</p>	<p>Interacción no estudiada.</p> <p><i>Prevista:</i></p> <p>↑ Lopinavir          ↑ Ritonavir          ↔ Emtricitabina          ↑ Tenofovir          ↑ Ledipasvir          ↔ Sofosbuvir          ↔ GS-331007</p>
<p>Tipranavir potenciado con ritonavir</p> <p>No se recomienda dicha administración concomitante.</p>	<p>Interacción no estudiada.</p> <p><i>Prevista:</i></p> <p>↓ Ledipasvir          ↓ Sofosbuvir          ↔ GS-331007          (Inducción de la glucoproteína P)</p>
<p><b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA</b></p>	
<p>Raltegravir (400 mg dos veces al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>d</sup></p> <p>Raltegravir (400 mg dos veces al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>d</sup></p> <p>No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de raltegravir.</p>	<p>Raltegravir</p> <p>↓ C<sub>max</sub> 0,82 (0,66, 1,02)          ↔ AUC 0,85 (0,70, 1,02)          ↑ C<sub>min</sub> 1,15 (0,90, 1,46)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,85, 1,00)          ↔ AUC 0,91 (0,84, 1,00)          ↔ C<sub>min</sub> 0,89 (0,81, 0,98)</p> <p>Raltegravir</p> <p>↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44, 0,75)          ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91)          ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,81, 1,12)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,71, 1,08)          ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99, 1,19)          ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08)</p>
<p>Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>c</sup></p>	<p>Interacción no estudiada.</p> <p><i>Prevista:</i></p> <p>↔ Emtricitabina          ↑ Tenofovir</p> <p><i>Observada:</i></p>



	<p>Elvitegravir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,88 (0,82, 0,95)</p> <p>↔ AUC 1,02 (0,95, 1,09)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1,36 (1,23, 1,49)</p> <p>Cobicistat</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,25 (1,18, 1,32)</p> <p>↑ AUC 1,59 (1,49, 1,70)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 4,25 (3,47, 5,22)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↑ C<sub>max</sub> 1,63 (1,51, 1,75)</p> <p>↑ AUC 1,78 (1,64, 1,94)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,76, 2,08)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,14, 1,56)</p> <p>↑ AUC 1,36 (1,21, 1,52)</p> <p>GS-331007</p> <p>↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,22, 1,44)</p> <p>↑ AUC 1,44 (1,41, 1,48)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1,53 (1,47, 1,59)</p> <p>No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas.</p>
Dolutegravir	<p>Interacción no estudiada.</p> <p><i>Prevista:</i></p> <p>↔ Dolutegravir</p> <p>↔ Ledipasvir</p> <p>↔ Sofosbuvir</p> <p>↔ GS-331007</p> <p>No es necesario ajustar la dosis.</p>
<b>SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>	
Hierba de San Juan	<p>Interacción no estudiada.</p> <p><i>Prevista:</i></p> <p>↓ Ledipasvir</p> <p>↓ Sofosbuvir</p> <p>↓ GS-331007</p> <p>(Inducción de la glucoproteína P)</p> <p>La administración concomitante de Harvoni con hierba de San Juan está contraindicada.</p>
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</b>	
Rosuvastatina <sup>9</sup>	<p>↑ Rosuvastatina</p> <p>(Inhibición de los transportadores de fármacos PTAO y BCRP).</p> <p>La administración concomitante de Harvoni con rosuvastatina está contraindicada, por cuanto se asocia con un incremento del riesgo de miopatía, incluida rabdomiolisis.</p>
Pravastatina <sup>9</sup>	<p>↑ Pravastatina</p> <p>Se recomienda el control químico y bioquímico de estos pacientes, que pueden necesitar un</p>

ajuste de la dosis por cuanto se asocia con un incremento del riesgo de miopatía.	
Otras estatinas	<i>Prevista:</i> ↑ Estatinas
No se pueden excluir las interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Cuando se administran de forma concomitante con Harvoni, se debe contemplar la administración de una dosis reducida de estatinas e instituir una vigilancia cuidadosa de las reacciones adversas a las estatinas.	
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>	
Metadona	Interacción no estudiada.
Metadona (Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg/día])/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>d</sup>	<i>Prevista:</i> ↔ Ledipasvir R-metadona ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85, 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77, 1,14) S-metadona ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79, 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77, 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74, 1,22) Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,95 (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00, 1,69) GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89, 1,22)
No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de metadona.	
<b>INMUNOSUPRESORES</b>	
Ciclosporina <sup>9</sup>	Interacción no estudiada.
Ciclosporina (600 mg en dosis única)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) <sup>h</sup>	<i>Prevista:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporina Ciclosporina ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94, 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14) Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87, 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30) GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53, 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20)
No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de ciclosporina.	
Tacrolímús	Interacción no estudiada.
Tacrolímús (5 mg en dosis única)/ sofosbuvir (400 mg en dosis	<i>Prevista:</i> ↔ Ledipasvir Tacrolímús

única) <sup>h</sup>	<p>↓ <math>C_{max}</math> 0,73 (0,59, 0,90)</p> <p>↑ AUC 1,09 (0,84, 1,40)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↓ <math>C_{max}</math> 0,97 (0,65, 1,43)</p> <p>↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ <math>C_{max}</math> 0,97 (0,83, 1,14)</p> <p>↔ AUC 1,00 (0,87, 1,13)</p>
No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de tacrolimús.	
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>	
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) <sup>d</sup>	<p>Norelgestromina</p> <p>↔ <math>C_{max}</math> 1,02 (0,89, 1,16)</p> <p>↔ AUC 1,03 (0,90, 1,18)</p> <p>↔ <math>C_{min}</math> 1,09 (0,91, 1,31)</p> <p>Norgestrel</p> <p>↔ <math>C_{max}</math> 1,03 (0,87, 1,23)</p> <p>↔ AUC 0,99 (0,82, 1,20)</p> <p>↔ <math>C_{min}</math> 1,00 (0,81, 1,23)</p> <p>Etinilestradiol</p> <p>↑ <math>C_{max}</math> 1,40 (1,18, 1,66)</p> <p>↔ AUC 1,20 (1,04, 1,39)</p> <p>↔ <math>C_{min}</math> 0,98 (0,79, 1,22)</p>
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>d</sup>	<p>Norelgestromina</p> <p>↔ <math>C_{max}</math> 1,07 (0,94, 1,22)</p> <p>↔ AUC 1,06 (0,92, 1,21)</p> <p>↔ <math>C_{min}</math> 1,07 (0,89, 1,28)</p> <p>Norgestrel</p> <p>↔ <math>C_{max}</math> 1,18 (0,99, 1,41)</p> <p>↑ AUC 1,19 (0,98, 1,45)</p> <p>↑ <math>C_{min}</math> 1,23 (1,00, 1,51)</p> <p>Etinilestradiol</p> <p>↔ <math>C_{max}</math> 1,15 (0,97, 1,36)</p> <p>↔ AUC 1,09 (0,94, 1,26)</p> <p>↔ <math>C_{min}</math> 0,99 (0,80, 1,23)</p>
No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos.	

- Cociente de las medias (IC del 90 %) de la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma concomitante con los medicamentos del ensayo solos o combinados. Ausencia de efecto = 1,00.
- Todos los ensayos de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.
- Administrado en forma de Harvoni.
- Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 70-143 %.
- Estos son fármacos dentro de una clase donde se pudieron predecir interacciones similares.
- La administración escalonada (con 12 horas de intervalo) de atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato y Harvoni ofreció resultados similares.
- Este estudio se realizó en presencia de otros dos fármacos antivirales de acción directa.
- Límite de bioequivalencia/equivalencia del 80-125 %.

### Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Harvoni debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con HCC.

La dosis recomendada de Harvoni es de un comprimido una vez al día, acompañado o no de alimentos.

**Tabla 4:** Duración recomendada del tratamiento para Harvoni y uso recomendado de ribavirina administrada de forma concomitante para ciertos subgrupos.

Población de pacientes*	Tratamiento y duración
<i>Pacientes con HCC de genotipo 1, 4, 5 o 6</i>	
Pacientes sin cirrosis	Harvoni durante 12 semanas. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se puede contemplar la administración de Harvoni durante 8 semanas en los pacientes infectados por el genotipo 1 sin tratamiento previo.</li> <li>- Se debe contemplar la administración de Harvoni + ribavirina durante 12 semanas o de Harvoni (sin ribavirina) durante 24 semanas en los pacientes previamente tratados con opciones inciertas de repetición posterior del tratamiento</li> </ul>
Pacientes con cirrosis compensada	Harvoni + ribavirina durante 12 semanas o Harvoni (sin ribavirina) durante 24 semanas. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se puede contemplar la administración de Harvoni (sin ribavirina) durante 12 semanas en los pacientes considerados de bajo riesgo de progresión de la enfermedad clínica y que tienen opciones de repetición posterior del tratamiento.</li> </ul>
Pacientes post trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada	Harvoni + ribavirina durante 12 semanas. Se puede contemplar la administración de Harvoni (sin ribavirina) durante 12 semanas (en pacientes sin cirrosis) o 24 semanas (en pacientes con cirrosis) en los pacientes no elegibles o intolerantes al tratamiento con ribavirina.
Pacientes con cirrosis descompensada, independientemente del estado de trasplante	Harvoni + ribavirina durante 12 semanas. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se puede contemplar la administración de Harvoni (sin ribavirina) durante 24 semanas en los pacientes no elegibles o intolerantes al tratamiento con ribavirina.</li> </ul>
<i>Pacientes con HCC de genotipo 3</i>	

Pacientes con cirrosis compensada y/o fracaso del tratamiento anterior	Harvoni + ribavirina durante 24 semanas.
--	--

\*Incluye a los pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Cuando se utilice en combinación con ribavirina, consulte también la Información de Prescripción de la ribavirina.

En pacientes sin cirrosis descompensada que requieran la adición de ribavirina a su guía de tratamiento (ver Tabla 4), la dosis diaria de ribavirina se administra en función del peso (<75 kg = 1.000 mg y ≥75 kg = 1.200 mg) y por vía oral, en dos dosis divididas, acompañadas de alimentos.

En pacientes con cirrosis descompensada, la ribavirina se debe administrar a una dosis inicial de 600 mg en una dosis diaria dividida. Si la dosis inicial se tolera bien, se puede ajustar hasta un máximo de 1.000-1.200 mg al día (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen ≥75 kg). Si la dosis inicial no se tolera bien, la dosis se debe reducir del modo clínicamente indicado basándose en los niveles de hemoglobina.

Modificación de la dosis de ribavirina en pacientes que toman 1.000-1.200 mg al día.

Si se utiliza Harvoni en combinación con ribavirina y un paciente presenta una reacción adversa grave potencialmente relacionada con ribavirina, la dosis de ribavirina se debe modificar o interrumpir, si es pertinente, hasta que la reacción adversa remita o disminuya su gravedad.

Se debe indicar a los pacientes que si vomitan en un plazo de 5 horas desde la administración, deben tomar un comprimido adicional. Si vomitan más de 5 horas después de la administración, no hace falta ninguna dosis adicional.

Si se omite una dosis y no han transcurrido 18 horas desde la hora normal, se debe indicar a los pacientes que tomen el comprimido lo antes posible y después los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas, se debe indicar entonces a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble.

Pacientes de edad avanzada:

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis de Harvoni en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado la seguridad de ledipasvir/sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o nefropatía terminal (NT) que precisa hemodiálisis.

#### Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de Harvoni en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de Child-Pugh-Turcotte [CPT]. Se ha establecido la seguridad y eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en los pacientes con cirrosis descompensada.

#### Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Harvoni en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Vía de Administración: Oral

#### Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 (considere al ingrediente activo Ledipasvir, como nueva entidad química)
- Inserto CO-FEB16-EU-DEC15 (v 8.0)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente indicación:

**Composición:** Cada tableta contiene sofosbuvir 400.0 mg + ledipasvir 90.0 mg

**Forma farmacéutica:** Tableta

#### Indicaciones:

Harvoni está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en adultos:

- **Pacientes con HCC de genotipo 1**
  - **Pacientes sin cirrosis**
  - **Pacientes con cirrosis compensada**
  - **Pacientes post trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada**
  - **Pacientes con cirrosis descompensada, independientemente del estado de trasplante**
  - **Pacientes con cirrosis compensada y/o fracaso del tratamiento anterior**

Incluye a los pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La Sala recomienda nagar la indicación propuesta para los genitipos 4, 5 y 6 por cuanto en la información allegada se incluyen estudios clínicos fase III, con la indicación porpuesta, únicamente para el genotipo 1

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. La administración concomitante con rosuvastatina o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

**Precauciones y Advertencias:** Harvoni no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos que contengan sofosbuvir.

**Actividad específica según genotipo:**

- Los datos clínicos para respaldar el uso de Harvoni en pacientes infectados por el VHC de genotipo 3 son limitados.
- No se ha investigado la eficacia relativa de una guía de 12 semanas consistente en ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina, comparada con una guía de 24 semanas de sofosbuvir + ribavirina.
- Se recomienda un tratamiento conservador de 24 semanas en todos los pacientes de genotipo 3 con tratamiento previo y en los pacientes de genotipo 3 sin ningún tratamiento previo y con cirrosis.
- Los datos clínicos para respaldar el uso de Harvoni en pacientes infectados por el VHC de genotipo 2 y 6 son limitados.

**Bradicardia severa y bloqueo cardiaco:**

Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardiaco cuando Harvoni se utiliza con amiodarona, con o sin otros fármacos para disminuir la frecuencia cardiaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir asociado a antivirales de acción directa. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman Harvoni cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de Harvoni. Los pacientes de alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se deben monitorizar adecuadamente aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con Harvoni.

A todos los pacientes que reciben Harvoni en combinación con amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardiaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

**Tratamiento de pacientes con exposición previa a antivirales de acción directa contra el VHC:**

En pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir se observa en la mayoría de los casos una selección de mutaciones de resistencia en NS5A que reducen sustancialmente la sensibilidad a ledipasvir. Datos limitados indican que dichas mutaciones de NS5A no revierten durante el seguimiento a largo plazo. Actualmente no existen datos para respaldar la eficacia de la repetición del tratamiento en pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con una guía posterior que contiene un inhibidor de NS5A. De modo similar, actualmente no existen datos para respaldar la eficacia de los inhibidores de la proteasa NS3/4A en pacientes en quienes ha fracasado anteriormente el tratamiento previo que incluía un inhibidor de la proteasa NS3/4A. Dichos pacientes pueden depender por tanto de otras clases de fármacos para la remisión de la infección por VHC. En consecuencia, se debe contemplar un tratamiento más largo en pacientes con opciones inciertas de repetición del tratamiento.

**Insuficiencia renal:**

No es necesario ajustar la dosis de Harvoni en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado la seguridad de Harvoni en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe]  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o nefropatía terminal (NT) que precisa hemodiálisis. Cuando se utilice Harvoni en combinación con ribavirina, consulte también la Información de Prescripción de ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl)  $<50$  ml/min.

**Pacientes con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático:**

No se ha investigado la eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en pacientes infectados por VHC de genotipo 5 y de genotipo 6 con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático. El



tratamiento con Harvoni se debe orientar en función de la evaluación de los beneficios y riesgos potenciales de cada paciente en concreto.

#### Uso con inductores potentes de la glucoproteína P:

Los medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (p. ej., rifampicina, carbamazepina y fenitoína) pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir, lo que puede ocasionar la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Harvoni. Dichos medicamentos no se deben usar con Harvoni.

#### Uso con ciertas guías antirretrovirales contra el VIH:

Harvoni ha mostrado aumentar la exposición a tenofovir, especialmente cuando se emplea conjuntamente con una guía contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil fumarato y un estimulador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético. Se deben tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales que se asocian a la administración concomitante de Harvoni con el comprimido combinado de dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir disoproxil fumarato administrados conjuntamente con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (p. ej. atazanavir o darunavir), en especial en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben Harvoni de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con tenofovir. Consultar la Información de Prescripción de tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

#### Uso con inhibidores de la HMG-CoA reductasa:

La administración concomitante de Harvoni con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) puede aumentar significativamente la concentración de la estatina, lo que incrementa el riesgo de miopatía y rabdomiolisis.

#### Coinfección por VHC/VHB (virus de la hepatitis B):

No se dispone de datos sobre el uso de Harvoni en los pacientes con coinfección por VHC/VHB.

### Población pediátrica:

No se recomienda el uso de Harvoni en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población.

### Excipientes

Harvoni contiene lactosa. En consecuencia, los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad:

La evaluación de la seguridad de ledipasvir/sofosbuvir se basa en los datos combinados de tres ensayos clínicos de fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2) en los que participaron 215, 539 y 326 pacientes que recibieron ledipasvir/sofosbuvir durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente, y 216, 328 y 328 pacientes que recibieron un tratamiento combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente. Estos ensayos no incluyeron ningún grupo de referencia que no recibiera ledipasvir/sofosbuvir. Otros datos adicionales incluyeron una comparación con doble enmascaramiento de la seguridad de ledipasvir/sofosbuvir (12 semanas) y placebo en 155 pacientes cirróticos.

El porcentaje de pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 0 %, <1 % y 1 % para los pacientes que recibieron ledipasvir/sofosbuvir durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente, y de <1 %, 0 %, y 2 % para los pacientes que recibieron el tratamiento combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente.

En los ensayos clínicos, la fatiga y la cefalea fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ledipasvir/sofosbuvir en comparación con placebo. Cuando ledipasvir/sofosbuvir se estudió junto con ribavirina, las reacciones adversas más frecuentes del tratamiento combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina concordaron con el perfil de seguridad conocido de la ribavirina, sin un aumento de la frecuencia ni de la gravedad de las reacciones adversas previstas.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con Harvoni (Tabla 2). Las reacciones adversas se incluyen a continuación según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: 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  $< 1/1.000$ ) o muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas identificadas con Harvoni.

Frecuencia	Reacción adversa medicamentosas
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	
Muy frecuentes	cefalea
<b>Trastornos generales:</b>	
Muy frecuentes	fatiga

**Pacientes con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático:**

Se evaluó el perfil de seguridad de ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina durante 12 o 24 semanas en pacientes con hepatopatía descompensada y/o después de un trasplante hepático en un ensayo abierto (SOLAR-1). No se detectaron reacciones adversas medicamentosas nuevas en los pacientes con cirrosis descompensada y/o después de un trasplante hepático que recibieron ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. Aunque se produjeron acontecimientos adversos, incluidos acontecimientos adversos graves, con mayor frecuencia en este ensayo que en los ensayos en los que se excluyó a los pacientes descompensados y/o después de un trasplante hepático, los acontecimientos adversos observados fueron los esperados como secuelas clínicas de una hepatopatía avanzada y/o un trasplante hepático o fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de la ribavirina.

El 39% y el 13% de los pacientes tratados con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina presentaron disminuciones de la hemoglobina a <10 g/dl y <8,5 g/dl, respectivamente, durante el tratamiento. La ribavirina se interrumpió en el 19% de los pacientes.

En el 10% de los receptores de trasplante hepático se realizó una modificación de los medicamentos inmunosupresores.

**Población pediátrica:**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Harvoni en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:**

**Arritmias cardíacas.** Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardíaco cuando Harvoni se utiliza con amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos.

### Interacciones:

Dado que Harvoni contiene ledipasvir y sofosbuvir, toda interacción que se haya identificado individualmente con estos principios activos se puede producir con Harvoni.

### Potencial de Harvoni para afectar a otros medicamentos:

Ledipasvir es un inhibidor *in vitro* del transportador de fármacos glucoproteína P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y puede aumentar la absorción intestinal de los sustratos de estos transportadores administrados de forma concomitante. Los datos *in vitro* indican que ledipasvir puede ser un inductor débil de enzimas metabolizantes como CYP3A4, CYP2C y UGT1A1. Los compuestos que son sustratos de estas enzimas pueden tener unas concentraciones plasmáticas menores cuando se administran de forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir. *In vitro* ledipasvir inhibe el CYP3A4 y el UGT1A1 intestinal. Los medicamentos que tienen un intervalo terapéutico estrecho y que son metabolizados por estas isoenzimas se deben utilizar con precaución y vigilar con cuidado.

### Potencial de otros medicamentos para afectar a Harvoni:

Ledipasvir y sofosbuvir son sustratos del transportador de fármacos glucoproteína P y de BCRP, mientras que GS-331007 no lo es. Los medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina y fenitoína) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de ledipasvir/sofosbuvir y no se deben usar con Harvoni. La administración concomitante con medicamentos que inhiben la glucoproteína P o la BCRP puede aumentar las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir sin incrementar las de GS-331007; Harvoni se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la glucoproteína P o de la BCRP. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con ledipasvir/sofosbuvir mediadas por las enzimas del CYP450 o UGT1A1.

### Interacciones entre Harvoni y otros medicamentos:

En la Tabla 3 se relaciona una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de

confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados estuvo dentro “↔”, se extendió por encima “↑”, o se extendió por debajo “↓” de los límites de equivalencia predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en ensayos realizados con ledipasvir/sofosbuvir o con ledipasvir y sofosbuvir como medicamentos individuales, o son interacciones medicamentosas pronosticadas que pueden ocurrir con ledipasvir/sofosbuvir. La tabla no es totalmente incluyente.

**Tabla 3: Interacciones entre Harvoni y otros medicamentos:**

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>
<b>AGENTES REDUCTORES DEL ÁCIDO</b>	
La solubilidad de ledipasvir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevé que los medicamentos que aumentan el pH gástrico disminuyan la concentración de ledipasvir.	
<b>Antiácidos</b>	
<p>P. ej.: Hidróxido de aluminio o magnesio; carbonato de calcio</p>	<p>Interacción no estudiada. <b>Prevista:</b> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Aumento del pH gástrico)</p> <p>Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de Harvoni.</p>
<b>Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub></b>	
<p>Famotidina (40 mg en dosis única)/ ledipasvir (90 mg en dosis única)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg en dosis única)<sup>c, d</sup></p> <p>Famotidina administrada simultáneamente con Harvoni<sup>d</sup></p> <p>Cimetidina<sup>e</sup></p> <p>Nizatidina<sup>e</sup></p> <p>Ranitidina<sup>e</sup></p> <p>Famotidina (40 mg en dosis única)/ ledipasvir (90 mg en dosis única)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg en dosis única)<sup>c, d</sup></p> <p>Famotidina administrada 12 horas antes de</p>	<p><b>Ledipasvir</b> ↓ C<sub>max</sub> 0,80 (0,69, 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76, 1,06)</p> <p><b>Sofosbuvir</b> ↑ C<sub>max</sub> 1,15 (0,88, 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00, 1,24)</p> <p><b>GS-331007</b> ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,97, 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02, 1,11) (Aumento del pH gástrico)</p> <p><b>Ledipasvir</b> ↓ C<sub>max</sub> 0,83 (0,69, 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,20)</p> <p><b>Sofosbuvir</b> ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,76, 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,10)</p>

Harvoni <sup>d</sup>	<b>GS-331007</b> ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,13 (1,07, 1,20)</b> ↔ <b>AUC 1,06 (1,01, 1,12)</b> <b>(Aumento del pH gástrico)</b>
<b>Los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con Harvoni en dosis que no superen unos niveles posológicos comparables a famotidina 40 mg dos veces al día.</b>	
<b>Inhibidores de la bomba de protones</b>	
<b>Omeprazol</b> <b>(20 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg en dosis única)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg en dosis única)<sup>c</sup></b> <b>Omeprazol administrado simultáneamente con Harvoni</b> <b>Lansoprazol<sup>e</sup></b> <b>Rabeprazol<sup>e</sup></b> <b>Pantoprazol<sup>e</sup></b> <b>Esomeprazol<sup>e</sup></b>	<b>Ledipasvir</b> ↓ <b>C<sub>max</sub> 0,89 (0,61, 1,30)</b> ↓ <b>AUC 0,96 (0,66, 1,39)</b> <b>Sofosbuvir</b> ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,12 (0,88, 1,42)</b> ↔ <b>AUC 1,00 (0,80, 1,25)</b> <b>GS-331007</b> ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,14 (1,01, 1,29)</b> ↔ <b>AUC 1,03 (0,96, 1,12)</b> <b>(Aumento del pH gástrico)</b>
<b>Los inhibidores de la bomba de protones no se deben tomar antes de Harvoni.</b>	
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>	
<b>Amiodarona</b> <b>Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con Harvoni.</b>	<b>Interacción no estudiada.</b>
<b>Digoxina</b>	<b>Interacción no estudiada.</b> <b>Prevista:</b> ↑ <b>Digoxina</b> ↔ <b>Ledipasvir</b> ↔ <b>Sofosbuvir</b> ↔ <b>GS-331007</b> <b>(Inhibición de la glucoproteína P)</b>
<b>Es preciso obrar con cautela y se recomienda monitorizar las concentraciones terapéuticas de digoxina cuando se administre de forma concomitante con Harvoni.</b>	
<b>ANTICOAGULANTES</b>	
<b>Dabigatrán etexilato</b>	<b>Interacción no estudiada.</b> <b>Prevista:</b> ↑ <b>Dabigatrán</b> ↔ <b>Ledipasvir</b> ↔ <b>Sofosbuvir</b> ↔ <b>GS-331007</b> <b>(Inhibición de la glucoproteína P)</b>
<b>Se recomienda monitorización clínica, en busca de signos de hemorragia y anemia, cuando se administra de forma concomitante dabigatrán etexilato con Harvoni.</b>	
<b>ANTIÉPILEPTICOS</b>	
<b>Carbamazepina</b>	<b>Interacción no estudiada.</b>

<p>Fenitoína Fenobarbital Oxcarbazepina</p>	<p><b>Prevista:</b> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)</p> <p><b>Harvoni no se debe usar con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital u oxcarbazepina.</b></p>
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>	
<p>Rifampicina (600 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg en dosis única)<sup>d</sup></p> <p>Rifampicina (600 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única)<sup>d</sup></p>	<p><b>Interacción no estudiada.</b> <b>Prevista:</b> Rifampicina ↔ C<sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub> <b>Observada:</b> Ledipasvir ↓ C<sub>max</sub> 0,65 (0,56, 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36, 0,48) (Inducción de la glucoproteína P)</p> <p><b>Interacción no estudiada.</b> <b>Prevista:</b> Rifampicina ↔ C<sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub> <b>Observada:</b> Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) (Inducción de la glucoproteína P)</p> <p><b>Harvoni no se debe usar con rifampicina, un potente inductor de la glucoproteína P.</b></p>
<p>Rifabutina Rifapentina</p>	<p><b>Interacción no estudiada.</b> <b>Prevista:</b> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)</p> <p><b>No se recomienda la administración concomitante de Harvoni con rifabutina o rifapentina.</b></p>
<b>PRODUCTOS CONTRA EL VHC</b>	
<p>Simeprevir (150 mg una vez al día)/ ledipasvir (30 mg una vez al día)</p>	<p><b>Simeprevir</b> ↑ C<sub>max</sub> 2,61 (2,39, 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44, 2,96)</p>

<p><b>Simeprevir<sup>h</sup></b></p>	<p><b>Ledipasvir</b>          ↑ <b>C<sub>max</sub> 1,81 (1,69, 2,94)</b>          ↑ <b>AUC 1,92 (1,77, 2,07)</b></p> <p><b>Simeprevir</b>          ↔ <b>C<sub>max</sub> 0,96 (0,71, 1,30)</b>          ↔ <b>AUC 0,94 (0,67, 1,33)</b></p> <p><b>Sofosbuvir</b>          ↑ <b>C<sub>max</sub> 1,91 (1,26, 2,90)</b>          ↑ <b>AUC 3,16 (2,25, 4,44)</b></p> <p><b>GS-331007</b>          ↓ <b>C<sub>max</sub> 0,69 (0,52, 0,93)</b>          ↔ <b>AUC 1,09 (0,87, 1,37)</b></p> <p><b>Las concentraciones de ledipasvir, sofosbuvir y simeprevir aumentan cuando simeprevir se administra de forma concomitante con Harvoni. No se recomienda la administración concomitante.</b></p>
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA</b>	
<p><b>Efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato</b>          (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ una vez al día)/  <b>ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>c/</sup> sofosbuvir</b>          (400 mg una vez al día)<sup>c, d</sup></p>	<p><b>Efavirenz</b>          ↔ <b>C<sub>max</sub> 0,87 (0,79, 0,97)</b>          ↔ <b>AUC 0,90 (0,84, 0,96)</b>          ↔ <b>C<sub>min</sub> 0,91 (0,83, 0,99)</b></p> <p><b>Emtricitabina</b>          ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,08 (0,97, 1,21)</b>          ↔ <b>AUC 1,05 (0,98, 1,11)</b>          ↔ <b>C<sub>min</sub> 1,04 (0,98, 1,11)</b></p> <p><b>Tenofovir</b>          ↑ <b>C<sub>max</sub> 1,79 (1,56, 2,04)</b>          ↑ <b>AUC 1,98 (1,77, 2,23)</b>          ↑ <b>C<sub>min</sub> 2,63 (2,32, 2,97)</b></p> <p><b>Ledipasvir</b>          ↓ <b>C<sub>max</sub> 0,66 (0,59, 0,75)</b>          ↓ <b>AUC 0,66 (0,59, 0,75)</b>          ↓ <b>C<sub>min</sub> 0,66 (0,57, 0,76)</b></p> <p><b>Sofosbuvir</b>          ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,03 (0,87, 1,23)</b>          ↔ <b>AUC 0,94 (0,81, 1,10)</b></p> <p><b>GS-331007</b>          ↔ <b>C<sub>max</sub> 0,86 (0,76, 0,96)</b>          ↔ <b>AUC 0,90 (0,83, 0,97)</b>          ↔ <b>C<sub>min</sub> 1,07 (1,02, 1,13)</b></p> <p><b>No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato.</b></p>
<p><b>Emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato</b>          (200 mg/ 25 mg/ 300 mg una vez al día)/ <b>ledipasvir</b>          (90 mg una vez al día)<sup>c/</sup> <b>sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>c, d</sup></b></p>	<p><b>Emtricitabina</b>          ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,02 (0,98, 1,06)</b>          ↔ <b>AUC 1,05 (1,02, 1,08)</b>          ↔ <b>C<sub>min</sub> 1,06 (0,97, 1,15)</b></p> <p><b>Rilpivirina</b>          ↔ <b>C<sub>max</sub> 0,97 (0,88, 1,07)</b></p>



	<p>↔ <b>AUC 1,02 (0,94, 1,11)</b> ↔ <b>C<sub>min</sub> 1,12 (1,03, 1,21)</b> <b>Tenofovir</b> ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,32 (1,25, 1,39)</b> ↑ <b>AUC 1,40 (1,31, 1,50)</b> ↑ <b>C<sub>min</sub> 1,91 (1,74, 2,10)</b> <b>Ledipasvir</b> ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,01 (0,95, 1,07)</b> ↔ <b>AUC 1,08 (1,02, 1,15)</b> ↔ <b>C<sub>min</sub> 1,16 (1,08, 1,25)</b> <b>Sofosbuvir</b> ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,05 (0,93, 1,20)</b> ↔ <b>AUC 1,10 (1,01, 1,21)</b> <b>GS-331007</b> ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,06 (1,01, 1,11)</b> ↔ <b>AUC 1,15 (1,11, 1,19)</b> ↔ <b>C<sub>min</sub> 1,18 (1,13, 1,24)</b></p> <p><b>No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato.</b></p>
<p><b>Abacavir/ lamivudina</b> (600 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>c, d</sup></p>	<p><b>Abacavir</b> ↔ <b>C<sub>max</sub> 0,92 (0,87, 0,97)</b> ↔ <b>AUC 0,90 (0,85, 0,94)</b> <b>Lamivudina</b> ↔ <b>C<sub>max</sub> 0,93 (0,87, 1,00)</b> ↔ <b>AUC 0,94 (0,90, 0,98)</b> ↔ <b>C<sub>min</sub> 1,12 (1,05, 1,20)</b> <b>Ledipasvir</b> ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,10 (1,01, 1,19)</b> ↔ <b>AUC 1,18 (1,10, 1,28)</b> ↔ <b>C<sub>min</sub> 1,26 (1,17, 1,36)</b> <b>Sofosbuvir</b> ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,08 (0,85, 1,35)</b> ↔ <b>AUC 1,21 (1,09, 1,35)</b> <b>GS-331007</b> ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,00 (0,94, 1,07)</b> ↔ <b>AUC 1,05 (1,01, 1,09)</b> ↔ <b>C<sub>min</sub> 1,08 (1,01, 1,14)</b></p> <p><b>No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de abacavir/ lamivudina.</b></p>
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH</b>	
<p><b>Atazanavir potenciado con ritonavir</b> (300 mg/ 100 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>c, d</sup></p>	<p><b>Atazanavir</b> ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,07 (1,00, 1,15)</b> ↔ <b>AUC 1,33 (1,25, 1,42)</b> ↑ <b>C<sub>min</sub> 1,75 (1,58, 1,93)</b> <b>Ledipasvir</b> ↑ <b>C<sub>max</sub> 1,98 (1,78, 2,20)</b> ↑ <b>AUC 2,13 (1,89, 2,40)</b> ↑ <b>C<sub>min</sub> 2,36 (2,08, 2,67)</b> <b>Sofosbuvir</b> ↔ <b>C<sub>max</sub> 0,96 (0,88, 1,05)</b></p>

	<p>↔ <b>AUC 1,08 (1,02, 1,15)</b>  <b>GS-331007</b>  ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,13 (1,08, 1,19)</b>  ↔ <b>AUC 1,23 (1,18, 1,29)</b>  ↔ <b>C<sub>min</sub> 1,28 (1,21, 1,36)</b></p> <p><b>No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de atazanavir (potenciado con ritonavir). Para la combinación de tenofovir/emtricitabina + atazanavir/ritonavir, ver más abajo.</b></p>
<p><b>Atazanavir potenciado con ritonavir (300 mg/ 100 mg una vez al día) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>c, d</sup></b></p> <p><b>Administrados simultáneamente<sup>f</sup></b></p>	<p><b>Atazanavir</b>  ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,07 (0,99, 1,14)</b>  ↔ <b>AUC 1,27 (1,18, 1,37)</b>  ↑ <b>C<sub>min</sub> 1,63 (1,45, 1,84)</b></p> <p><b>Ritonavir</b>  ↔ <b>C<sub>max</sub> 0,86 (0,79, 0,93)</b>  ↔ <b>AUC 0,97 (0,89, 1,05)</b>  ↑ <b>C<sub>min</sub> 1,45 (1,27, 1,64)</b></p> <p><b>Emtricitabina</b>  ↔ <b>C<sub>max</sub> 0,98 (0,94, 1,02)</b>  ↔ <b>AUC 1,00 (0,97, 1,04)</b>  ↔ <b>C<sub>min</sub> 1,04 (0,96, 1,12)</b></p> <p><b>Tenofovir</b>  ↑ <b>C<sub>max</sub> 1,47 (1,37, 1,58)</b>  ↔ <b>AUC 1,35 (1,29, 1,42)</b>  ↑ <b>C<sub>min</sub> 1,47 (1,38, 1,57)</b></p> <p><b>Ledipasvir</b>  ↑ <b>C<sub>max</sub> 1,68 (1,54, 1,84)</b>  ↑ <b>AUC 1,96 (1,74, 2,21)</b>  ↑ <b>C<sub>min</sub> 2,18 (1,91, 2,50)</b></p> <p><b>Sofosbuvir</b>  ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,01 (0,88, 1,15)</b>  ↔ <b>AUC 1,11 (1,02, 1,21)</b></p> <p><b>GS-331007</b>  ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,17 (1,12, 1,23)</b>  ↔ <b>AUC 1,31 (1,25, 1,36)</b>  ↑ <b>C<sub>min</sub> 1,42 (1,34, 1,49)</b></p> <p><b>No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas. Las concentraciones de atazanavir también aumentan, con riesgo de aumento de los niveles de bilirrubina/ictericia. Dicho riesgo es aún mayor si se utiliza ribavirina como parte del tratamiento contra el VHC.</b></p>
<p><b>Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>d</sup></b></p>	<p><b>Darunavir</b>  ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,02 (0,88, 1,19)</b>  ↔ <b>AUC 0,96 (0,84, 1,11)</b>  ↔ <b>C<sub>min</sub> 0,97 (0,86, 1,10)</b></p> <p><b>Ledipasvir</b></p>

<p><b>Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)</b></p>	<p>↑ <b>C<sub>max</sub> 1,45 (1,34, 1,56)</b>          ↑ <b>AUC 1,39 (1,28, 1,49)</b>          ↑ <b>C<sub>min</sub> 1,39 (1,29, 1,51)</b></p> <p><b>Darunavir</b>          ↔ <b>C<sub>max</sub> 0,97 (0,94, 1,01)</b>          ↔ <b>AUC 0,97 (0,94, 1,00)</b>          ↔ <b>C<sub>min</sub> 0,86 (0,78, 0,96)</b></p> <p><b>Sofosbuvir</b>          ↑ <b>C<sub>max</sub> 1,45 (1,10, 1,92)</b>          ↑ <b>AUC 1,34 (1,12, 1,59)</b></p> <p><b>GS-331007</b>          ↔ <b>C<sub>max</sub> 0,97 (0,90, 1,05)</b>          ↔ <b>AUC 1,24 (1,18, 1,30)</b></p> <p><b>No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de darunavir (potenciado con ritonavir). Para la combinación de tenofovir/emtricitabina + darunavir/ritonavir, ver más abajo.</b></p>
<p><b>Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>c, d</sup> sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>e, d</sup></b></p> <p><b>Administrados simultáneamente<sup>f</sup></b></p>	<p><b>Darunavir</b>          ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,01 (0,96, 1,06)</b>          ↔ <b>AUC 1,04 (0,99, 1,08)</b>          ↔ <b>C<sub>min</sub> 1,08 (0,98, 1,20)</b></p> <p><b>Ritonavir</b>          ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,17 (1,01, 1,35)</b>          ↔ <b>AUC 1,25 (1,15, 1,36)</b>          ↑ <b>C<sub>min</sub> 1,48 (1,34, 1,63)</b></p> <p><b>Emtricitabina</b>          ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,02 (0,96, 1,08)</b>          ↔ <b>AUC 1,04 (1,00, 1,08)</b>          ↔ <b>C<sub>min</sub> 1,03 (0,97, 1,10)</b></p> <p><b>Tenofovir</b>          ↑ <b>C<sub>max</sub> 1,64 (1,54, 1,74)</b>          ↑ <b>AUC 1,50 (1,42, 1,59)</b>          ↑ <b>C<sub>min</sub> 1,59 (1,49, 1,70)</b></p> <p><b>Ledipasvir</b>          ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,11 (0,99, 1,24)</b>          ↔ <b>AUC 1,12 (1,00, 1,25)</b>          ↔ <b>C<sub>min</sub> 1,17 (1,04, 1,31)</b></p> <p><b>Sofosbuvir</b>          ↓ <b>C<sub>max</sub> 0,63 (0,52, 0,75)</b>          ↓ <b>AUC 0,73 (0,65, 0,82)</b></p> <p><b>GS-331007</b>          ↔ <b>C<sub>max</sub> 1,10 (1,04, 1,16)</b>          ↔ <b>AUC 1,20 (1,16, 1,24)</b>          ↔ <b>C<sub>min</sub> 1,26 (1,20, 1,32)</b></p> <p><b>No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas.</b></p>
<p><b>Lopinavir potenciado con ritonavir + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato</b></p>	<p><b>Interacción no estudiada.</b></p> <p><b>Prevista:</b>          ↑ <b>Lopinavir</b>          ↑ <b>Ritonavir</b></p>

	<p>↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas.</p>
Tipranavir potenciado con ritonavir	<p>Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)</p> <p>No se recomienda dicha administración concomitante.</p>
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA</b>	
<p>Raltegravir (400 mg dos veces al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>d</sup></p> <p>Raltegravir (400 mg dos veces al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>d</sup></p>	<p>Raltegravir ↓ C<sub>max</sub> 0,82 (0,66, 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70, 1,02) ↑ C<sub>min</sub> 1,15 (0,90, 1,46)</p> <p>Ledipasvir ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,85, 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84, 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,89 (0,81, 0,98)</p> <p>Raltegravir ↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,81, 1,12)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99, 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08)</p> <p>No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de raltegravir.</p>
<p>Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>c</sup></p>	<p>Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir</p> <p><i>Observada:</i> Elvitegravir ↔ C<sub>max</sub> 0,88 (0,82, 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95, 1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,36 (1,23, 1,49)</p>

	<p><b>Cobicistat</b> ↔ <math>C_{max}</math> 1,25 (1,18, 1,32) ↑ <math>AUC</math> 1,59 (1,49, 1,70) ↑ <math>C_{min}</math> 4,25 (3,47, 5,22)</p> <p><b>Ledipasvir</b> ↑ <math>C_{max}</math> 1,63 (1,51, 1,75) ↑ <math>AUC</math> 1,78 (1,64, 1,94) ↑ <math>C_{min}</math> 1,91 (1,76, 2,08)</p> <p><b>Sofosbuvir</b> ↑ <math>C_{max}</math> 1,33 (1,14, 1,56) ↑ <math>AUC</math> 1,36 (1,21, 1,52)</p> <p><b>GS-331007</b> ↑ <math>C_{max}</math> 1,33 (1,22, 1,44) ↑ <math>AUC</math> 1,44 (1,41, 1,48) ↑ <math>C_{min}</math> 1,53 (1,47, 1,59)</p> <p>No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas.</p>
Dolutegravir	<p>Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>No es necesario ajustar la dosis.</p>
<b>SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>	
Hierba de San Juan	<p>Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)</p> <p>La administración concomitante de Harvoni con hierba de San Juan está contraindicada.</p>
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</b>	
Rosuvastatina <sup>9</sup>	<p>↑ Rosuvastatina (Inhibición de los transportadores de fármacos PTAO y BCRP).</p> <p>La administración concomitante de Harvoni con rosuvastatina está contraindicada, por cuanto se asocia con un incremento del riesgo de miopatía, incluida rabiomiolisis.</p>
Pravastatina <sup>9</sup>	<p>↑ Pravastatina</p> <p>Se recomienda el control químico y bioquímico de estos pacientes, que pueden necesitar un ajuste de la dosis por cuanto se asocia con un incremento del riesgo de miopatía.</p>
Otras estatinas	<p><i>Prevista:</i> ↑ Estatinas</p> <p>No se pueden excluir las interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Cuando se administran de forma concomitante con Harvoni, se debe contemplar la</p>

administración de una dosis reducida de estatinas e instituir una vigilancia cuidadosa de las reacciones adversas a las estatinas.

#### ANALGÉSICOS NARCÓTICOS

**Metadona**

Interacción no estudiada.

*Prevista:*

↔ Ledipasvir

**Metadona**

**R-metadona**

(Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg/día])/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>d</sup>

↔  $C_{max}$  0,99 (0,85, 1,16)

↔ AUC 1,01 (0,85, 1,21)

↔  $C_{min}$  0,94 (0,77, 1,14)

**S-metadona**

↔  $C_{max}$  0,95 (0,79, 1,13)

↔ AUC 0,95 (0,77, 1,17)

↔  $C_{min}$  0,95 (0,74, 1,22)

**Sofosbuvir**

↓  $C_{max}$  0,95 (0,68, 1,33)

↑ AUC 1,30 (1,00, 1,69)

**GS-331007**

↓  $C_{max}$  0,73 (0,65, 0,83)

↔ AUC 1,04 (0,89, 1,22)

No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de metadona.

#### INMUNOSUPRESORES

**Ciclosporina<sup>g</sup>**

Interacción no estudiada.

*Prevista:*

↑ Ledipasvir

↔ Ciclosporina

**Ciclosporina**

**Ciclosporina**

(600 mg en dosis única)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única)<sup>h</sup>

↔  $C_{max}$  1,06 (0,94, 1,18)

↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14)

**Sofosbuvir**

↑  $C_{max}$  2,54 (1,87, 3,45)

↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30)

**GS-331007**

↓  $C_{max}$  0,60 (0,53, 0,69)

↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20)

No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de ciclosporina.

**Tacrolimús**

Interacción no estudiada.

*Prevista:*

↔ Ledipasvir

**Tacrolimús**

**Tacrolimús**

(5 mg en dosis única)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única)<sup>h</sup>

↓  $C_{max}$  0,73 (0,59, 0,90)

↑ AUC 1,09 (0,84, 1,40)

**Sofosbuvir**

↓  $C_{max}$  0,97 (0,65, 1,43)

↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57)

	<b>GS-331007</b> ↔ $C_{max}$ 0,97 (0,83, 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87, 1,13)
<b>No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de tacrolimús.</b>	
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>	
<b>Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>d</sup></b>	<b>Norelgestromina</b> ↔ $C_{max}$ 1,02 (0,89, 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90, 1,18) ↔ $C_{min}$ 1,09 (0,91, 1,31) <b>Norgestrel</b> ↔ $C_{max}$ 1,03 (0,87, 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82, 1,20) ↔ $C_{min}$ 1,00 (0,81, 1,23) <b>Etinilestradiol</b> ↑ $C_{max}$ 1,40 (1,18, 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04, 1,39) ↔ $C_{min}$ 0,98 (0,79, 1,22)
<b>Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>d</sup></b>	<b>Norelgestromina</b> ↔ $C_{max}$ 1,07 (0,94, 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92, 1,21) ↔ $C_{min}$ 1,07 (0,89, 1,28) <b>Norgestrel</b> ↔ $C_{max}$ 1,18 (0,99, 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98, 1,45) ↑ $C_{min}$ 1,23 (1,00, 1,51) <b>Etinilestradiol</b> ↔ $C_{max}$ 1,15 (0,97, 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94, 1,26) ↔ $C_{min}$ 0,99 (0,80, 1,23)
<b>No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos.</b>	

- Cociente de las medias (IC del 90 %) de la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma concomitante con los medicamentos del ensayo solos o combinados. Ausencia de efecto = 1,00.
- Todos los ensayos de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.
- Administrado en forma de Harvoni.
- Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 70-143 %.
- Estos son fármacos dentro de una clase donde se pudieron predecir interacciones similares.
- La administración escalonada (con 12 horas de intervalo) de atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato y Harvoni ofreció resultados similares.
- Este estudio se realizó en presencia de otros dos fármacos antivirales de acción directa.
- Límite de bioequivalencia/equivalencia del 80-125 %.

## Dosificación y Grupo Etario:

**El tratamiento con Harvoni debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con HCC.**

La dosis recomendada de Harvoni es de un comprimido una vez al día, acompañado o no de alimentos.

Tabla 4: Duración recomendada del tratamiento para Harvoni y uso recomendado de ribavirina administrada de forma concomitante para ciertos subgrupos.

Población de pacientes*	Tratamiento y duración
<b>Pacientes con HCC de genotipo 1</b>	
Pacientes sin cirrosis	<p>Harvoni durante 12 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se puede contemplar la administración de Harvoni durante 8 semanas en los pacientes infectados por el genotipo 1 sin tratamiento previo.</li> <li>- Se debe contemplar la administración de Harvoni + ribavirina durante 12 semanas o de Harvoni (sin ribavirina) durante 24 semanas en los pacientes previamente tratados con opciones inciertas de repetición posterior del tratamiento</li> </ul>
Pacientes con cirrosis compensada	<p>Harvoni + ribavirina durante 12 semanas o Harvoni (sin ribavirina) durante 24 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se puede contemplar la administración de Harvoni (sin ribavirina) durante 12 semanas en los pacientes considerados de bajo riesgo de progresión de la enfermedad clínica y que tienen opciones de repetición posterior del tratamiento.</li> </ul>
Pacientes post trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada	<p>Harvoni + ribavirina durante 12 semanas.</p> <p>Se puede contemplar la administración de Harvoni (sin ribavirina) durante 12 semanas (en pacientes sin cirrosis) o 24 semanas (en pacientes con cirrosis) en los pacientes no elegibles o intolerantes al tratamiento con ribavirina.</p>
Pacientes con cirrosis descompensada, independientemente del estado de trasplante	<p>Harvoni + ribavirina durante 12 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se puede contemplar la administración de Harvoni (sin ribavirina) durante 24 semanas en los pacientes no elegibles o intolerantes al tratamiento con ribavirina.</li> </ul>

\*Incluye a los pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

En pacientes sin cirrosis descompensada que requieran la adición de ribavirina a su guía de tratamiento (ver Tabla 4), la dosis diaria de ribavirina se administra en función del peso (<75 kg = 1.000 mg y ≥75 kg = 1.200 mg) y por vía oral, en dos dosis divididas, acompañadas de alimentos.





**Vía de Administración: Oral**

**Condición de Venta: Venta con fórmula médica**

**Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N30**

**Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a la indicación conceptuada.**

**Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo ledipasvir como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.**

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

**3.1.1.5. BELSOMRA® 10 mg  
BELSOMRA® 15 mg  
BELSOMRA® 20 mg**

Expediente : 20106784  
Radicado : 2016032191  
Fecha : 11/03/2016  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.  
Fabricante : MSD International GmbH

Composición: Cada tableta recubierta contiene suvorexant 10 mg, suvorexant 15 mg, suvorexant 20 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Belsomra® está indicado para el tratamiento del insomnio, caracterizado por dificultades con el inicio y/o mantenimiento del sueño.

Contraindicaciones: Belsomra® está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida al Suvorexant o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Pacientes con Narcolepsia o Cataplejía:

Belsomra® no ha sido estudiado en pacientes con narcolepsia o cataplejía. Por lo tanto, el tratamiento con Belsomra® no es recomendado en estos pacientes.

#### Efectos Depresores del SNC:

Belsomra® es un depresor del sistema nervioso central (SNC) que puede alterar el estado de vigilia durante las horas del día, incluso cuando se usa según lo indicado. Los profesionales que lo prescriban deberían monitorear efectos depresores del SNC y de somnolencia. Belsomra® puede alterar las habilidades para conducir y aumentar el riesgo de quedarse dormido mientras se conduce. Los pacientes deben evitar involucrarse en actividades peligrosas, como usar un vehículo motorizado o maquinaria pesada, mientras se encuentren tomando Belsomra®. Se debe advertir a los pacientes respecto de la posible alteración del desempeño de dichas actividades que puede ocurrir al día siguiente de la ingestión.

Se debe recomendar a los pacientes que no consuman alcohol en combinación con Belsomra® debido a los efectos aditivos.

El riesgo de alteración al día siguiente, incluyendo problemas para conducir, se ve aumentado si Belsomra® se toma cuando resta menos de una noche completa de sueño, si se toma una dosis mayor que la recomendada, si se administra concomitantemente con otros depresores del SNC, o si se administra conjuntamente con otros medicamentos que aumentan los niveles sanguíneos de Belsomra®.

No se recomienda el uso de Belsomra® con otros medicamentos para tratar el insomnio.

#### Necesidad de Evaluar Diagnósticos Comórbidos:

Puesto que los trastornos del sueño pueden ser la manifestación de la presencia de un trastorno físico y/o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio deberá iniciarse solo después de una cuidadosa evaluación del paciente. El agravamiento del insomnio o la aparición de nuevas alteraciones cognitivas o conductuales podrían ser el resultado de una alteración psiquiátrica o física subyacente no reconocida, diferente del insomnio, la cual debiera ser evaluada.

#### Pensamiento Anormal y Cambios Conductuales:

Se han reportado una diversidad de cambios cognitivos y conductuales con el uso de hipnóticos como el Belsomra®. Se han reportado conductas complejas tales como “conducir dormido” (es decir, conducir mientras no se está completamente despierto después de la ingestión de un hipnótico) y otras conductas complejas (por ejemplo, caminar dormido, o preparar y comer alimento mientras se está dormido), con amnesia para el evento, en asociación con el uso de hipnóticos. Estos eventos se pueden presentar en personas que nunca antes usaron hipnóticos como también en aquellos que los han usado anteriormente. El uso de alcohol y otros depresores del SNC pueden aumentar el riesgo de estas conductas. Se debe considerar especialmente la

descontinuación de Belsomra® en aquellos pacientes que informan cualquier conducta compleja relacionada con el sueño.

#### Agravamiento de la Depresión/ Ideación Suicida:

En pacientes con depresión primaria se ha informado un agravamiento de la depresión, incluso pensamientos y actos suicidas (incluyendo suicidios realizados), en asociación con el uso de hipnóticos. La aparición de cualquier nuevo signo o síntoma conductual preocupante requiere de una evaluación cuidadosa e inmediata.

#### Pacientes con compromiso de la función respiratoria:

Belsomra® no ha sido estudiado en pacientes con Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) severa o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) severo. Se aconseja precaución al indicar Belsomra® a pacientes con compromiso de la función respiratoria.

#### Inhibidores potentes de la CYP3A:

No se recomienda el uso concomitante de Belsomra® con inhibidores potentes de la CYP3A.

#### Pacientes con Insuficiencia Hepática Severa:

Belsomra® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa y no se recomienda para estos pacientes.

#### Reacciones adversas:

#### Experiencia de estudios clínicos en adultos:

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas obtenidas en los estudios de otros fármacos y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

En estudios de eficacia controlados, de 3 meses de duración (Estudio 1 y Estudio 2), 1263 pacientes fueron expuestos a Belsomra®, incluyendo 493 pacientes que recibieron 15 mg o 20 mg de Belsomra® (ver Tabla 1).

En un estudio a largo plazo se trataron pacientes adicionales (n=521) con Belsomra® a dosis mayores que las recomendadas, incluyendo un total de 160 pacientes que recibieron Belsomra® por al menos 1 año.

Tabla 1: Exposición del paciente a 15 mg o 20 mg de Belsomra® en el Estudio 1 y Estudio 2

Pacientes tratados	Belsomra 15 mg	Belsomra 20 mg
Por ≥ 1 Día (n)	202	291

Hombres (n)	69	105
Mujeres (n)	133	186
Edad promedio (años)	70	45
Por $\geq 3$ Meses (n)	118	172

Los datos de seguridad combinados descritos a continuación (ver Tabla 2) reflejan el perfil de reacciones adversas durante los primeros 3 meses de tratamiento.

Reacciones adversas que resultan en la discontinuación del tratamiento:

La incidencia de discontinuación debido a reacciones adversas para pacientes tratados con 15 mg o 20 mg de Belsomra® fue de 3 % comparado con un 5 % para placebo. Ninguna reacción adversa individual condujo a la discontinuación con una incidencia  $\geq 1$  %.

Reacciones adversas observadas en estudios clínicos controlados con placebo:

La Tabla 2 muestra el porcentaje de pacientes con reacciones adversas durante los primeros tres meses de tratamiento, basado en los datos combinados de los estudios de eficacia controlados, de 3 meses de duración (Estudio 1 y Estudio 2).

El perfil de reacciones adversas en pacientes de edad avanzada fue generalmente concordante con el de los pacientes no ancianos. Las reacciones adversas informadas durante un tratamiento a largo plazo de hasta 1 año fueron generalmente concordantes con aquellas observadas durante los primeros 3 meses de tratamiento.

Tabla 2: Porcentaje de pacientes con una incidencia de reacciones adversas  $\geq 2$  % y mayor que con placebo en los Estudios de eficacia, controlados, de 3 meses de duración (Estudio 1 y Estudio 2)

	Placebo	BELSOMRA® (20 mg en pacientes no ancianos o 15 mg en pacientes ancianos)
	n=767	n=493
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	1	2
Sequedad de la boca	1	2
Infecciones e Infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	1	2
Trastorno del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	6	7
Somnolencia	3	7
Mareos	2	3

Trastornos psiquiátricos		
Sueños anormales	1	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	1	2

En los estudios clínicos se ha reportado parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas/hipnopómpicas en pacientes que toman Belsomra® (<1%).

#### Exámenes de laboratorio:

En estudios controlados con placebo en pacientes con insomnio, no se observaron diferencias clínicamente significativas en los parámetros habituales de química sérica, hematología o análisis de orina, entre los pacientes que recibieron Belsomra® y aquellos que recibieron placebo.

#### Experiencia Post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de Belsomra®. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos psiquiátricos: Pesadillas.

#### Interacciones:

##### Agentes activos a nivel del SNC:

Cuando se administró Belsomra® concomitantemente con alcohol se demostró una alteración psicomotora aditiva. No se observó alteración en la farmacocinética de ninguna de las dos drogas.

Cuando se administró Belsomra® concomitantemente con paroxetina no se observó una interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa.

##### Efectos de otros Medicamentos sobre el Suvorexant:

El metabolismo por parte de la CYP3A es la principal ruta de eliminación para el suvorexant.

##### Inhibidores de la CYP3A:

La administración concomitante de suvorexant con ketoconazol (un potente inhibidor de la CYP3A) aumentó de manera importante la exposición al suvorexant. No se recomienda el uso concomitante de Belsomra® con inhibidores potentes de la CYP3A

(por ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, boceprevir, telaprevir, telitromicina y conivaptan).

La administración concomitante de suvorexant con diltiazem (un inhibidor moderado de la CYP3A) aumentó la exposición al suvorexant. La dosis recomendada de Belsomra® es 10 mg, la que no deberá sobrepasarse cuando se administra conjuntamente con inhibidores moderados de la CYP3A (por ej., amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, jugo de pomelo, crizotinib, imatinib y verapamilo).

#### Inductores de la CYP3A:

La exposición al suvorexant puede verse disminuida sustancialmente cuando se administra concomitantemente con inductores potentes de la CYP3A (por ej., rifampicina, carbamazepina y fenitoína). Es posible que se produzca una reducción en la eficacia del suvorexant.

#### Efectos del Suvorexant sobre Otros Medicamentos:

El suvorexant es un inhibidor débil de la CYP3A y del transportador glicoproteína-P intestinal luego de la administración seguida de dosis múltiples.

#### Midazolam:

La administración concomitante de suvorexant con midazolam (un sustrato sensible a la CYP3A) aumentó levemente la exposición al midazolam. En el caso de la mayoría de los fármacos metabolizados por la CYP3A no se espera que el suvorexant aumente las concentraciones plasmáticas en un grado clínicamente significativo.

#### Digoxina:

La administración concomitante de suvorexant con digoxina aumentó levemente los niveles de digoxina debido a la inhibición de la glicoproteína-P intestinal. Se considera clínicamente indicado el seguimiento de las concentraciones de digoxina cuando se administra concomitantemente con Belsomra®.

#### Otra terapia concomitante:

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas luego de la administración concomitante de suvorexant con warfarina o anticonceptivos orales.

### Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación en Adultos (< 65 años) y Adultos Mayores (≥ 65 años):

La dosis recomendada es 20 mg para los adultos y 15 mg para los adultos mayores tomada no más de una vez por noche y dentro de los 30 minutos previos a acostarse, con al menos 7 horas antes de la hora planificada para despertarse.

Uso con Inhibidores Moderados de la CYP3A:

La dosis recomendada de Belsomra® es de 10 mg, la cual no debe sobrepasarse.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto versión 11-2015
- Información para prescribir versión 11-2015

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

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene suvorexant 10 mg, suvorexant 15 mg, suvorexant 20 mg

**Forma farmacéutica:** Tabletas recubiertas

**Indicaciones:** Belsomra® está indicado para el tratamiento del insomnio, caracterizado por dificultades con el inicio y/o mantenimiento del sueño.

**Contraindicaciones:** Belsomra® está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida al Suvorexant o a cualquiera de sus excipientes.

**Precauciones y Advertencias:**

**Pacientes con Narcolepsia o Cataplejía:**



**Belsomra® no ha sido estudiado en pacientes con narcolepsia o cataplejía. Por lo tanto, el tratamiento con Belsomra® no es recomendado en estos pacientes.**

#### **Efectos Depresores del SNC:**

**Belsomra® es un depresor del sistema nervioso central (SNC) que puede alterar el estado de vigilia durante las horas del día, incluso cuando se usa según lo indicado. Los profesionales que lo prescriban deberían monitorear efectos depresores del SNC y de somnolencia. Belsomra® puede alterar las habilidades para conducir y aumentar el riesgo de quedarse dormido mientras se conduce. Los pacientes deben evitar involucrarse en actividades peligrosas, como usar un vehículo motorizado o maquinaria pesada, mientras se encuentren tomando Belsomra®. Se debe advertir a los pacientes respecto de la posible alteración del desempeño de dichas actividades que puede ocurrir al día siguiente de la ingestión.**

**Se debe recomendar a los pacientes que no consuman alcohol en combinación con Belsomra® debido a los efectos aditivos.**

**El riesgo de alteración al día siguiente, incluyendo problemas para conducir, se ve aumentado si Belsomra® se toma cuando resta menos de una noche completa de sueño, si se toma una dosis mayor que la recomendada, si se administra concomitantemente con otros depresores del SNC, o si se administra conjuntamente con otros medicamentos que aumentan los niveles sanguíneos de Belsomra®.**

**No se recomienda el uso de Belsomra® con otros medicamentos para tratar el insomnio.**

#### **Necesidad de Evaluar Diagnósticos Comórbidos:**

**Puesto que los trastornos del sueño pueden ser la manifestación de la presencia de un trastorno físico y/o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio deberá iniciarse solo después de una cuidadosa evaluación del paciente. El agravamiento del insomnio o la aparición de nuevas alteraciones cognitivas o conductuales podrían ser el resultado de una alteración psiquiátrica o física subyacente no reconocida, diferente del insomnio, la cual debiera ser evaluada.**

#### **Pensamiento Anormal y Cambios Conductuales:**

**Se han reportado una diversidad de cambios cognitivos y conductuales con el uso de hipnóticos como el Belsomra®. Se han reportado conductas complejas tales como “conducir dormido” (es decir, conducir mientras no se está completamente despierto después de la ingestión de un hipnótico) y otras conductas complejas (por ejemplo, caminar dormido, o preparar y comer alimento mientras se está dormido), con amnesia para el evento, en asociación con el uso**

de hipnóticos. Estos eventos se pueden presentar en personas que nunca antes usaron hipnóticos como también en aquellos que los han usado anteriormente. El uso de alcohol y otros depresores del SNC pueden aumentar el riesgo de estas conductas. Se debe considerar especialmente la discontinuación de Belsomra® en aquellos pacientes que informan cualquier conducta compleja relacionada con el sueño.

#### **Agravamiento de la Depresión/ Ideación Suicida:**

En pacientes con depresión primaria se ha informado un agravamiento de la depresión, incluso pensamientos y actos suicidas (incluyendo suicidios realizados), en asociación con el uso de hipnóticos. La aparición de cualquier nuevo signo o síntoma conductual preocupante requiere de una evaluación cuidadosa e inmediata.

#### **Pacientes con compromiso de la función respiratoria:**

Belsomra® no ha sido estudiado en pacientes con Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) severa o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) severo. Se aconseja precaución al indicar Belsomra® a pacientes con compromiso de la función respiratoria.

#### **Inhibidores potentes de la CYP3A:**

No se recomienda el uso concomitante de Belsomra® con inhibidores potentes de la CYP3A.

#### **Pacientes con Insuficiencia Hepática Severa:**

Belsomra® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa y no se recomienda para estos pacientes.

#### **Reacciones adversas:**

#### **Experiencia de estudios clínicos en adultos:**

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas obtenidas en los estudios de otros fármacos y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

En estudios de eficacia controlados, de 3 meses de duración (Estudio 1 y Estudio 2), 1263 pacientes fueron expuestos a Belsomra®, incluyendo 493 pacientes que recibieron 15 mg o 20 mg de Belsomra® (ver Tabla 1).

En un estudio a largo plazo se trataron pacientes adicionales (n=521) con Belsomra® a dosis mayores que las recomendadas, incluyendo un total de 160 pacientes que recibieron Belsomra® por al menos 1 año.

**Tabla 1: Exposición del paciente a 15 mg o 20 mg de Belsomra® en el Estudio 1 y Estudio 2**

Pacientes tratados	Belsomra 15 mg	Belsomra 20 mg
Por $\geq$ 1 Día (n)	202	291
Hombres (n)	69	105
Mujeres (n)	133	186
Edad promedio (años)	70	45
Por $\geq$ 3 Meses (n)	118	172

Los datos de seguridad combinados descritos a continuación (ver Tabla 2) reflejan el perfil de reacciones adversas durante los primeros 3 meses de tratamiento.

**Reacciones adversas que resultan en la discontinuación del tratamiento:**

La incidencia de discontinuación debido a reacciones adversas para pacientes tratados con 15 mg o 20 mg de Belsomra® fue de 3 % comparado con un 5 % para placebo. Ninguna reacción adversa individual condujo a la discontinuación con una incidencia  $\geq$  1 %.

**Reacciones adversas observadas en estudios clínicos controlados con placebo:**

La Tabla 2 muestra el porcentaje de pacientes con reacciones adversas durante los primeros tres meses de tratamiento, basado en los datos combinados de los estudios de eficacia controlados, de 3 meses de duración (Estudio 1 y Estudio 2).

El perfil de reacciones adversas en pacientes de edad avanzada fue generalmente concordante con el de los pacientes no ancianos. Las reacciones adversas informadas durante un tratamiento a largo plazo de hasta 1 año fueron generalmente concordantes con aquellas observadas durante los primeros 3 meses de tratamiento.

**Tabla 2: Porcentaje de pacientes con una incidencia de reacciones adversas  $\geq$  2 % y mayor que con placebo en los Estudios de eficacia, controlados, de 3 meses de duración (Estudio 1 y Estudio 2)**

	Placebo	BELSOMRA® (20 mg en pacientes no ancianos o 15 mg en pacientes ancianos)
	n=767	n=493
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	1	2
Sequedad de la	1	2

boca		
Infecciones e Infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	1	2
Trastorno del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	6	7
Somnolencia	3	7
Mareos	2	3
Trastornos psiquiátricos		
Sueños anormales	1	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	1	2

En los estudios clínicos se ha reportado parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas/hipnopómpicas en pacientes que toman Belsomra® (<1%).

#### Exámenes de laboratorio:

En estudios controlados con placebo en pacientes con insomnio, no se observaron diferencias clínicamente significativas en los parámetros habituales de química sérica, hematología o análisis de orina, entre los pacientes que recibieron Belsomra® y aquellos que recibieron placebo.

#### Experiencia Post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de Belsomra®. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Trastornos psiquiátricos: Pesadillas.**

#### Interacciones:

#### Agentes activos a nivel del SNC:

Cuando se administró Belsomra® concomitantemente con alcohol se demostró una alteración psicomotora aditiva. No se observó alteración en la farmacocinética de ninguna de las dos drogas.

Cuando se administró Belsomra® concomitantemente con paroxetina no se observó una interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa.

#### Efectos de otros Medicamentos sobre el Suvorexant:

El metabolismo por parte de la CYP3A es la principal ruta de eliminación para el suvorexant.

#### Inhibidores de la CYP3A:

La administración concomitante de suvorexant con ketoconazol (un potente inhibidor de la CYP3A) aumentó de manera importante la exposición al suvorexant. No se recomienda el uso concomitante de Belsomra® con inhibidores potentes de la CYP3A (por ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, boceprevir, telaprevir, telitromicina y conivaptan).

La administración concomitante de suvorexant con diltiazem (un inhibidor moderado de la CYP3A) aumentó la exposición al suvorexant. La dosis recomendada de Belsomra® es 10 mg, la que no deberá sobrepasarse cuando se administra conjuntamente con inhibidores moderados de la CYP3A (por ej., amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, jugo de pomelo, crizotinib, imatinib y verapamilo).

#### Inductores de la CYP3A:

La exposición al suvorexant puede verse disminuida sustancialmente cuando se administra concomitantemente con inductores potentes de la CYP3A (por ej., rifampicina, carbamazepina y fenitoína). Es posible que se produzca una reducción en la eficacia del suvorexant.

#### Efectos del Suvorexant sobre Otros Medicamentos:

El suvorexant es un inhibidor débil de la CYP3A y del transportador glicoproteína-P intestinal luego de la administración seguida de dosis múltiples.

#### Midazolam:

La administración concomitante de suvorexant con midazolam (un sustrato sensible a la CYP3A) aumentó levemente la exposición al midazolam. En el caso de la mayoría de los fármacos metabolizados por la CYP3A no se espera que el suvorexant aumente las concentraciones plasmáticas en un grado clínicamente significativo.

#### Digoxina:

La administración concomitante de suvorexant con digoxina aumentó levemente los niveles de digoxina debido a la inhibición de la glicoproteína-P intestinal. Se

considera clínicamente indicado el seguimiento de las concentraciones de digoxina cuando se administra concomitantemente con Belsomra®.

**Otra terapia concomitante:**

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas luego de la administración concomitante de suvorexant con warfarina o anticonceptivos orales.

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Dosificación en Adultos (< 65 años) y Adultos Mayores (≥ 65 años):**

La dosis recomendada es 20 mg para los adultos y 15 mg para los adultos mayores tomada no más de una vez por noche y dentro de los 30 minutos previos a acostarse, con al menos 7 horas antes de la hora planificada para despertarse.

**Uso con Inhibidores Moderados de la CYP3A:**

La dosis recomendada de Belsomra® es de 10 mg, la cual no debe sobrepasarse.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.17.1.0.N10.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 11-2015 y la información para prescribir para el producto de la referencia.

Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo suvorexant como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

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

**3.1.1.6. GLUCARE®**

Expediente : 20106807  
 Radicado : 2016032507  
 Fecha : 11/03/2016  
 Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.  
 Fabricante : Athena Drug Delivery Solutions PVT LTD.

Composición: Cada tableta de desintegración oral contiene voglibosa 0.2 mg, voglibosa 0.3 mg

Forma farmacéutica: Tabletas de desintegración oral

Indicaciones: Para la mejora de la hiperglicemia post prandial en la diabetes mellitus, cuando sólo dieta y/o ejercicio, o medicamentos hipoglicemiantes orales, o preparaciones de insulina junto con la dieta y/o el ejercicio, no resultan en un control glicémico adecuado.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a Voglibosa o cualquiera de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Infecciones severas, antes y después de una operación o con un traumatismo grave.
- Obstrucción gastrointestinal o predisposición a la misma

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

1. Desordenes gastrointestinales:

- Trastornos diarreicos con sangrado, en los cuales ulceración del tracto gastrointestinal ocurren, la absorción sistémica de voglibosa puede ocurrir. Por tanto, debe usarse con precaución o no utilizarse.
- Principalmente en enfermedades diarreicas, debe usarse con precaución, debido al menor tiempo de tránsito, voglibosa puede no ser efectivo.
- Pacientes con historia de laparotomía o ileo, tienen predisposición a desarrollar obstrucción intestinal como síntoma, debido al incremento del gas intestinal.
- En pacientes con enfermedad intestinal crónica, su uso puede estar acompañado de alteraciones en la digestión y absorción.

2. Enfermedades hepáticas:

A pesar del insignificante metabolismo de voglibosa en el hígado, debe usarse con precaución en enfermedades hepáticas. Aumento en las enzimas hepáticas, se ha observado hasta un 20 %, en pacientes durante la terapia. Casos de hepatitis con colestasis severa, atribuibles a la hipersensibilidad a voglibosa, han sido reportados.

Precauciones:

- Embarazo: Voglibosa entra en la categoría B. La seguridad durante el embarazo no ha sido establecida.

- Lactancia: Aunque los niveles alcanzados en leche materna son muy bajos, no se recomienda su administración en mujeres lactantes.
- Uso pediátrico: Únicamente datos limitados son disponibles, sin embargo puede ser usado para el tratamiento de glucogenosis, para prevenir episodios de hipoglucemia
- Alteración de la función renal: a pesar de la insignificante excreción renal, voglibosa debe ser usado con precaución en pacientes con alteración de la función renal.
- Trastornos endocrinos y/o metabólicos: han ocurrido episodios de hipoglucemia en algunos pacientes, durante la terapia con voglibosa.

Reacciones adversas:

Tracto gastrointestinal:

- La mayoría de los efectos secundarios comunes, se observan en hasta un 25% de los pacientes, e incluyen: heces blandas o diarrea, flatulencia, hinchazón, dolor o malestar abdominal, distensión abdominal y náuseas. Estos efectos secundarios son causados principalmente por carbohidratos no absorbidos en el intestino. Con la continuación de la terapia y mejoría de los pacientes, estos efectos secundarios disminuyen gradualmente. Sin embargo con voglibosa, no se altera la velocidad de vaciado gástrico. Estos efectos secundarios, a pesar de que se ven más con otros agentes  $\alpha$ G1, tales como acarbosa, muestran una incidencia ligeramente inferior con voglibosa.

- Voglibosa, junto con otros agentes  $\alpha$ G1, han demostrado inducir neumatosis intestinal, en pocos casos. Esta es una condición rara, pero siempre se debe descartar en los pacientes diabéticos que están en tratamiento con la terapia  $\alpha$ GI, quienes manifiesten síntomas gastrointestinales. El tracto gastrointestinal debe ser investigado a fondo en estos pacientes.

Hígado:

Hasta el 20 % de los pacientes tratados con voglibosa, muestran un incremento en las enzimas hepáticas. Un caso de hepatitis con coleastitis severa, unido a hipersensibilidad a voglibosa, ha sido reportado.

Episodios metabólicos de hipoglucemia, son comunes en los pacientes que están en tratamiento con voglibosa.

Sistema nervioso central:

Vómito, náuseas y vértigo han sido reportados, 10 a 20 minutos después de la administración de voglibosa.

Esto ocurre principalmente en pacientes adultos mayores, en quienes las micro/macro angiopatías ya se han establecido. Incremento en las alteraciones circulatorias (micro o



macro), resultan en la reducción reversible transitoria del volumen del fluido circulatorio, que pueden ser las responsables de este efecto adverso, el cual a su vez es mediado por un movimiento del fluido intra-vascular a gastrointestinal, causado por la presencia de oligosacáridos no digeridos.

#### Interacciones:

Voglibosa debe ser administrada con precaución, cuando es administrada concomitante con los siguientes medicamentos:

#### Medicamentos antidiabéticos e insulina:

Derivados de sulfonamida y sulfonilurea, derivados bigluconidos, preparaciones de insulina y agentes usados para mejorar la resistencia a la insulina.

La hiperglicemia se produce cuando se utiliza voglibosa en combinación con tales agentes, por lo que para evitar un posible riesgo de hipoglicemia, se debe comenzar con dosis más bajas y deben monitorearse hasta obtener la dosis óptima.

Voglibose se debe utilizar con precaución en su uso concomitante con medicamentos antidiabéticos y medicamentos que mejoran la acción hipoglicémica de los medicamentos antidiabéticos, como lo son los beta bloqueadores, salicilatos, Inhibidores de la MAO y los fibratos.

Del mismo modo, voglibosa debe utilizarse con precaución en su uso concomitante con medicamentos antidiabéticos y medicamentos que disminuyen la acción hipoglicémica de medicamentos antidiabéticos como la epinefrina, hormonas tiroideas y hormonas adrenocorticales.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Voglibose se administra por vía oral en una dosis única de 0,2 mg, tres veces al día o justo antes de cada comida. Voglibosa se puede administrar junto con una dieta, o dieta más una sulfonilurea. En caso de efecto insuficiente, la dosis única puede ser aumentada hasta 0,3 mg, bajo estrecha observación del curso de la enfermedad.

#### Vía de Administración: Oral

#### Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la Evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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

**3.1.1.7. FARYDAK® 10 mg CÁPSULAS  
FARYDAK® 15 mg CÁPSULAS  
FARYDAK® 20 mg CÁPSULAS**

Expediente : 20107051  
Radicado : 2016035616  
Fecha : 17/03/2016  
Interesado : Novartis de Colombia S.A  
Fabricante : Novartis Farmacéutica, S.A

Composición: Cada cápsula contiene 10 mg, 20 mg y 30 mg de panobinostat  
Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Farydak® en combinación con bortezomib y dexametasona, está indicado para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos 2 terapias previas incluyendo Bortezomib y un agente inmunomodulador.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

**Precauciones y Advertencias:**

♦Disminuciones en el hemograma: Es necesario efectuar un hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Farydak y durante el mismo. La cifra de trombocitos (plaquetas) debe ser  $\geq 100 \times 10^9/l$  antes de iniciar el tratamiento o de comenzar cualquier ciclo terapéutico, y la cifra absoluta de neutrófilos debe ser  $\geq 1,0 \times 10^9/l$  antes de iniciar el tratamiento. ♦Hemorragia: Tanto los médicos como los pacientes deben estar informados del mayor riesgo de trombocitopenia y de la posibilidad de hemorragia, sobre todo en los pacientes con trastornos de la coagulación que reciben tratamiento crónico con anticoagulantes. ♦Infección: Tanto los médicos como los pacientes deben estar al tanto del mayor riesgo de infección. No debe instaurarse un tratamiento con Farydak en pacientes con infecciones activas; es necesario tratar las infecciones en curso antes de comenzar el tratamiento con Farydak y supervisar los signos y síntomas de infección durante el tratamiento. Ante un diagnóstico de infección, se debe instituir un tratamiento antiinfeccioso adecuado cuanto antes y considerar la posibilidad de interrumpir o de suspender definitivamente la administración de Farydak. ♦Trastornos gastrointestinales: Periódicamente durante el tratamiento se deben supervisar –y corregir, si estuviera clínicamente indicado– el volumen de líquido y la concentración sanguínea de electrolitos, especialmente de potasio, magnesio y fosfato,

a fin de evitar posibles deshidrataciones y trastornos electrolíticos. ♦Se administrarán antieméticos preventivos a discreción del médico y de conformidad con la práctica médica local. Ante el primer signo de cólicos intestinales, heces blandas o inicio de diarrea se recomienda administrar un antidiarreico al paciente. ♦Alteraciones electrocardiográficas: Al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo se debe realizar un control adecuado de electrolitos (p.ej., potasio, magnesio y fosfato) y del ECG. Farydak ha de usarse con cautela en pacientes que ya padecen una prolongación del intervalo QTc o que corren un riesgo significativo de padecerla, como los pacientes con síndrome de QT largo o con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente importante. No se recomienda la coadministración de medicamentos capaces de prolongar el intervalo QTc. ♦Hepatotoxicidad: Se debe vigilar la función hepática antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Si se observan anomalías en las pruebas de la función hepática, se puede ajustar la dosis y se someterá a observación al paciente hasta que los valores se normalicen o regresen a los niveles preterapéuticos. ♦Inductores potentes del CYP3A4: Pueden reducir la eficacia del panobinostat; debe evitarse su uso simultáneo. ♦Población anciana: En los pacientes de más de 65 años de edad la supervisión debe ser más frecuente. Se debe considerar la conveniencia de un ajuste de dosis en los pacientes de edad igual o superior a 75 años.

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con capacidad reproductora: ♦Embarazo: Farydak sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el riesgo para el feto. ♦Lactancia: Se debe optar por amamantar (y no usar Farydak) o por usar Farydak (y no amamantar), tomando en consideración la importancia de este medicamento para la madre. ♦Mujeres y hombres con capacidad reproductora: En las mujeres con capacidad reproductora y sexualmente activas debe realizarse una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Farydak, y se les debe recomendar el uso de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con el fármaco y al menos durante 3 meses después de la última dosis. Los hombres sexualmente activos deben utilizar preservativos durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes. Las parejas femeninas de los varones sexualmente activos que reciban tratamiento deben usar también un método anticonceptivo muy eficaz durante el tratamiento y por espacio de seis meses después de que su pareja masculina haya dejado de tomar Farydak. A juzgar por los datos preclínicos, el tratamiento con Farydak puede menoscabar la fecundidad masculina.

#### Reacciones adversas:

♦Muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ): Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, insomnio, cefalea, mareo, hipotensión, disnea, tos, diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas, dispepsia, fatiga, astenia, edema periférico, pirexia, disminución de peso, falta de apetito. ♦Frecuentes (1 a 10%): Choque septicémico, septicemia, hemorragia

gastrointestinal, hematoquecia, colitis por *Clostridium difficile*, insuficiencia renal, hematuria, infección de las vías urinarias, virosis, herpes bucal, otitis media, celulitis, gastroenteritis, infección de las vías respiratorias bajas, candidiasis, hipotiroidismo, hiperglucemia, deshidratación, hipoalbuminemia, retención de líquido, hiperuricemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hemorragia intracraneal, síncope, temblores, disgeusia, hemorragia conjuntival, fibrilación auricular, bradicardia, taquicardia sinusal, taquicardia, palpitaciones, hipotensión ortostática, hipertensión, hematoma, insuficiencia respiratoria, estertores, sibilancias, epistaxis, gastritis, queilitis, distensión abdominal, sequedad bucal, flatulencia, disfunción hepática, lesiones cutáneas, exantema, eritema, hinchazón de articulaciones, incontinencia urinaria, escalofríos, malestar general, aumento de urea en sangre, disminución de la velocidad de filtración glomerular, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. ♦Infrecuente (0,1 a 1%): Choque hemorrágico, hematemesis, neumonía fúngica, hepatitis B, aspergilosis, infarto de miocardio, hemorragia pulmonar, hemoptisis, colitis, dolor gastrointestinal, petequia.

Anomalías de laboratorio: ♦Muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ): Trombocitopenia, neutropenia, linfocitopenia, leucocitopenia, anemia, hipopotasemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperbilirrubinemia, aumento de alanina-transaminasa (ALT o SGPT), aumento de aspartato-transaminasa (AST o SGOT), aumento de creatinina en sangre.

#### Interacciones:

♦Se debe contemplar una reducción de la dosis de Farydak cuando se emplea junto con inhibidores potentes del CYP3A, como el ketoconazol, el itraconazol, el voriconazol, el ritonavir, el saquinavir, la telitromicina, el posaconazol y la nefazodona, entre otros. ♦No se debe consumir carambola (*Averrhoa carambola*), granada o jugo de granada ni pomelo o jugo de pomelo. ♦Hay que evitar la administración simultánea de sustratos sensibles del CYP2D6 (como la atomoxetina, la desipramina, el dextrometorfano, el metoprolol, el nebivolol, la perfenazina, la tolterodina y la venlafaxina, entre otros) o sustratos del CYP2D6 que tengan un estrecho margen terapéutico (como la tioridazina y la pimozida, entre otros). Si el uso simultáneo resulta inevitable, deberá supervisarse a los pacientes con frecuencia para identificar posibles reacciones adversas. ♦No se recomienda el uso simultáneo de antiarrítmicos (como la amiodarona, la disopiramida, la procainamida, la quinidina y el sotalol, entre otros) y de otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT (como la cloroquina, la halofantrina, la claritromicina, la metadona, el moxifloxacino, el bepridil y la pimozida, entre otros)

#### Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: ♦La dosis inicial recomendada de panobinostat (Farydak) es de 20 mg; se administra una vez al día por vía oral los días 1, 3, 5, 8, 10 y 12 de un ciclo de 21 días. Los pacientes deben recibir inicialmente 8 ciclos de tratamiento. Se recomienda que los

pacientes con beneficio clínico continúen el tratamiento durante 8 ciclos adicionales. La terapia dura hasta 16 ciclos en total (48 semanas). ♦Las cápsulas de Farydak pueden tomarse con o sin alimentos. ♦Puede que sea necesario modificar la dosis o el régimen terapéutico en función de la tolerabilidad y las reacciones adversas del paciente. Si fuera necesario disminuir la dosis, esta se reducirá por escalones de 5 mg diarios. ♦La dosis se reduce a 10 mg cuando se administra simultáneamente con un inhibidor potente del CYP3A.

Niños y adolescentes (menores de 18 años): ♦No se han realizado estudios, ni el uso de Farydak es pertinente en pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Poblaciones especiales de pacientes: ♦Disfunción renal: Leve o grave: no requiere ningún ajuste. Nefropatía terminal o pacientes en diálisis: no se ha estudiado. ♦Disfunción hepática: Leve: dosis inicial de 15 mg. Moderada: dosis inicial de 10 mg. Grave: no se ha estudiado. Es necesario tener cautela y proceder a una vigilancia clínica estrecha de los acontecimientos adversos en los pacientes con disfunción hepática ♦Pacientes de edad avanzada: Pacientes de edad  $\geq 65$  años: no es necesario ajustar la dosis inicial. Pacientes de edad  $> 75$  años: considerar la conveniencia de utilizar una dosis inicial de 15 mg y, si es tolerada, aumentarla a 20 mg en el segundo ciclo. Se debe supervisar con mayor frecuencia a los pacientes mayores de 65 años prestando una especial atención a los signos de trombocitopenia y los efectos adversos de tipo gastrointestinal.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inseto/Prospecto Internacional IPL .Ref: 2015-PSB/GLC-0768-s Fecha de Distribución 15 de septiembre de 2015, corr. el 4 de diciembre de 2015
- Información para prescribir (Hoja de datos Principal CDS . Ref: 2015-PSB/GLC-0768-s Fecha de Distribución 15 de septiembre de 2015, corr. el 2 de diciembre de 2015
- Información Sucinta BSS. Ref: 2015-PSB/GLC-0768-s Fecha de Distribución 15 de septiembre de 2015

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.

**3.1.1.8. OFEV® 100 mg CÁPSULAS BLANDAS  
OFEV® 150 mg CÁPSULAS BLANDAS**

Expediente : 20103084  
Radicado : 2015163954  
Fecha : 09/12/2015  
Interesado : Boehringer Ingelheim International GmbH  
Fabricante : Catalent Germany Eberbach GmbH

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de nintedanib (base libre) correspondiente a 120,4 mg de nintedanib esilato.

Cada cápsula contiene 150 mg de nintedanib (base libre) correspondiente a 180,6 mg de nintedanib esilato.

Forma farmacéutica: Cápsulas de Gelatina Blanda

Presentaciones: Caja por 60 Capsulas

Indicaciones: Ofev® está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones: Ofev® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja, o a cualquiera de sus excipientes.

Ofev® está contraindicado durante el embarazo.

Precauciones y Advertencias:

Trastornos gastrointestinales

**Diarrea**

En los estudios INPULSIS, la diarrea fue el evento gastrointestinal más frecuente, y fue informado en el 62,4 % versus el 18,4 % de los pacientes tratados con Ofev® y placebo, respectivamente. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad

leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. La diarrea condujo a la discontinuación del nintedanib en el 4,4 % de los pacientes.

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. ej. Loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev<sup>®</sup> podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea severa a pesar del tratamiento sintomático, deberá discontinuarse el tratamiento con Ofev<sup>®</sup>.

### Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. Las náuseas condujeron a la discontinuación de nintedanib en el 2,0 % de los pacientes. Los vómitos condujeron a la discontinuación de este fármaco en el 0,8 % de los pacientes.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye terapia antiemética), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas severos que persistan, deberá discontinuarse el tratamiento con Ofev<sup>®</sup>.

### Función hepática

La seguridad y la eficacia de Ofev<sup>®</sup> no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Ofev<sup>®</sup> en dichos pacientes.

La administración de nintedanib estuvo asociada con elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, GGT), con un riesgo potencialmente mayor para las mujeres. Las elevaciones de las transaminasas fueron reversibles y no estuvieron asociadas con signos o síntomas clínicos de daño hepático. La administración de nintedanib también estuvo asociada con elevaciones de la bilirrubina. Deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas antes de iniciarse el tratamiento con Ofev<sup>®</sup>, y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 5 veces el límite superior del rango normal (ULN), se recomienda la interrupción del tratamiento con Ofev<sup>®</sup>, y el monitoreo estrecho del paciente. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de

daño hepático, p. ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con Ofev<sup>®</sup>. Deben investigarse las posibles causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con Ofev<sup>®</sup> podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

### Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios INPULSIS con Ofev<sup>®</sup>, no se observó ningún riesgo relevante de sangrado.

Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios INPULSIS. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev<sup>®</sup> en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado.

### Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios INPULSIS. Los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo de placebo y en el 2,5 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con nintedanib.

Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo de nintedanib y el grupo de placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo de nintedanib (1,6 %) en comparación con el grupo de placebo (0,5 %). Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

### Tromboembolia venosa

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.



### Perforaciones gastrointestinales

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal [12]. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa. Debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía abdominal antes de iniciar la administración de OFEV<sup>®</sup>. El tratamiento con Ofev<sup>®</sup> debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

### Complicaciones de la cicatrización de las heridas

No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios INPULSIS [3]. Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas [12]. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev<sup>®</sup> debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

### Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad de las hembras en las ratas se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima para los seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD), de 250 mg dos veces al día.

#### Anticoncepción

Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que sean tratadas con Ofev<sup>®</sup> que deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con Ofev<sup>®</sup> y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Ofev<sup>®</sup>.

#### Embarazo:

No existe información sobre el uso de Ofev<sup>®</sup> en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo como mínimo antes del inicio del tratamiento con Ofev<sup>®</sup>.

Se debe indicar a las pacientes de sexo femenino que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con OFEV<sup>®</sup>.

Si la paciente quedara embarazada mientras esté recibiendo OFEV<sup>®</sup>, deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. Debe considerarse la interrupción del tratamiento.

#### Lactancia:

No existe información sobre la excreción de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ( $\leq 0,5$  % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia .

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con OFEV<sup>®</sup>.

**Dosificación y Grupo Etario:** El tratamiento con OFEV<sup>®</sup> debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

La dosis recomendada de OFEV<sup>®</sup> es 150 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

Las cápsulas de OFEV<sup>®</sup> deben tomarse con alimentos, deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse.

En el caso de omitirse una dosis de OFEV<sup>®</sup>, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. No debe administrarse una dosis adicional si el paciente omite una dosis. No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

#### Ajuste de dosis:

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de los efectos secundarios de OFEV<sup>®</sup> podría incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporaria de la administración del fármaco hasta que la reacción adversa en cuestión se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del

tratamiento. El tratamiento con OFEV<sup>®</sup> podrá reanudarse en la dosis completa (150 mg dos veces al día) o en una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, debe discontinuarse el tratamiento con OFEV<sup>®</sup>.

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de la transaminasa (AST o ALT) > 5 veces el límite superior del rango normal (upper limit of normal, ULN), una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con OFEV<sup>®</sup> podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos.

### Glucoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la C<sub>max</sub> en un estudio de interacciones medicamentosas específico.

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3 % sobre la base del AUC y a un 60,3 % sobre la base de la C<sub>max</sub> ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo.

Si se coadministran junto con OFEV<sup>®</sup>. Los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerancia a nintedanib. El manejo de los efectos secundarios puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con OFEV<sup>®</sup>.

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo.

### Alimentos:

Se recomienda que OFEV<sup>®</sup>. Se administre con alimentos

### Enzima del citocromo (CYP):

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos. Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja.

### Coadministración con otros fármacos.

No se exploró el potencial de interacciones de nintedanib con los anticonceptivos orales

Efectos Adversos: Nintedanib ha sido estudiado en estudios clínicos realizados en 1529 pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI).

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en los dos estudios aleatorizados, de diseño doble ciego, controlados con placebo, de Fase 3 realizados en 1061 pacientes, en los que se comparó el tratamiento con nintedanib 150 mg dos veces al día frente a un placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2).

Los eventos adversos asociados con el uso de nintedanib que fueron informados con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, descenso de peso y elevación de las enzimas hepáticas.

Resumen de reacciones adversas en los estudios aleatorizados de Fase III (FPI).

### Trastornos gastrointestinales

Diarrea

Vómitos

Náuseas

Dolor abdominal

### Trastornos hepatobiliares

Elevación de las enzimas hepáticas

- Elevación de la alanina aminotransferasa (ALT).
- Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST).
- Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre (ALKP).

- Elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT).

Hiperbilirrubinemia

Trastornos vasculares.

Hipertensión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Disminución del apetito.

Descenso de peso.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 para la declaración de nueva entidad química
- Información para prescribir No. 0286-02 del 24 de Abril de 2015
- Inserto No. 20150424

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.**

### 3.1.1.9. ZERBAXA®

Expediente : 20104180

Radicado : 2015171779

Fecha : 18/12/2015

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Fabricante : Merck Sharp & Dohme CORP.

Composición: Cada polvo para reconstituir contiene 1 g de Cefotolozan equivalente a 1,147 g de Cefotolozan sulfato y 0,5 g de Tazobactam equivalente a 0,537 g de Tazobactam sódico

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir

Presentaciones: Caja con un vial con polvo para reconstituir

Indicaciones: Zerbaxa®\* (Ceftolozan y Tazobactam) para inyección está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años de edad o mayores con las siguientes infecciones causadas por microorganismos designados susceptibles:

#### Infecciones intraabdominales complicadas

Zerbaxa® utilizado en combinación con metronidazol está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (cIAI por sus siglas en inglés) causadas por los siguientes microorganismos Gram negativos y Gram positivos: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, y Streptococcus salivarius.

#### Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis

Zerbaxa® está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas (cUTI por sus siglas en inglés), incluyendo pielonefritis, con o sin bacteremia concurrente, causadas por los siguientes microorganismos Gram-negativos: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, y Pseudomonas aeruginosa.

Contraindicaciones: Zerbaxa® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los principios activos;
- Hipersensibilidad a cualquier agente antibacteriano tipo cefalosporina;
- Hipersensibilidad severa (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción de piel severa) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenems).

Precauciones y Advertencias: Función renal deteriorada

La dosis de Zerbaxa® se debe ajustar basada en la función renal.

En un análisis de subgrupo de un estudio de fase 3 de cIAI, las tasas de cura clínica fueron más bajas en pacientes con depuración de creatinina de 30 a  $\leq 50$  mL/min en comparación con aquellos con depuración de creatinina  $>50$  mL/min. La reducción en las tasas de cura clínica fue más marcada en el brazo de Zerbaxa® más metronidazol en comparación con el brazo de meropenem. Una tendencia similar también se observó en el estudio de cUTI. Los pacientes con deterioro renal al inicio se deben monitorear con frecuencia para cualquier cambio en la función renal durante el tratamiento y la dosis de Zerbaxa® se debe ajustar según necesidad.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales en pacientes que recibieron medicamentos antibacterianos beta-lactámicos. Antes de iniciar la terapia con Zerbaxa<sup>®</sup>, realizar una investigación exhaustiva sobre reacciones previas de hipersensibilidad a otras cefalosporinas, penicilinas, u otros beta-lactámicos. Si este producto se debe administrar a un paciente con una alergia a la cefalosporina, penicilina, u otro beta-lactámico, se debe tener precaución porque se ha establecido la sensibilidad cruzada. Si ocurre una reacción anafiláctica a Zerbaxa<sup>®</sup>, descontinúe el medicamento e instaure la terapia apropiada.

#### Diarrea asociada a Clostridium difficile

La diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD por sus siglas en inglés) se ha reportado para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluyendo Zerbaxa<sup>®</sup>, y puede variar en severidad, desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobre crecimiento del C. difficile.

Estos tipos de infección pueden variar en severidad desde leve hasta amenazar la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de Zerbaxa<sup>®</sup>. En dichas circunstancias, se debe considerar la discontinuación de la terapia con Zerbaxa<sup>®</sup> y el uso de medidas de apoyo junto con la administración de tratamiento específico para Clostridium difficile.

#### Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

Es poco probable que la prescripción de Zerbaxa<sup>®</sup> en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada proporcione beneficio al paciente y genera el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

#### Dosificación y Grupo Etario: Dosificación recomendada

El régimen de dosificación recomendado es Zerbaxa<sup>®</sup> 1,5 gramos (g) (Ceftolozan 1 g y Tazobactam 0,5 g) para inyección administrado cada 8 horas por infusión intravenosa durante 1 hora en pacientes de 18 años de edad o mayores y depuración de creatinina (CrCL por sus siglas en inglés) > 50 mL/min. La duración de la terapia se debe guiar por la severidad y el sitio de infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente (Tabla 1).

Tabla: Dosificación de Zerbaxa<sup>®</sup> 1,5 g (Ceftolozan 1 g y Tazobactam 0,5 g) por infección en pacientes con CrCL superior a 50 mL/min

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de	Duración del tratamiento
-----------	-------	------------	-----------	--------------------------

			infusión (horas)	
Infecciones intraabdominales complicadas*	1,5 g de ZERBAXA® (1 g Cefotolozan / 0,5 g Tazobactam)	Cada 8 horas	1	4-14 días
Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis	1,5 g de ZERBAXA® (1 g Cefotolozan / 0,5 g Tazobactam)	Cada 8 horas	1	7 días

\*Utilizado en conjunto con metronidazol 500 mg por vía intravenosa cada 8 horas

#### Preparación de soluciones

Zerbaxa® no contiene un conservante bacteriostático. Se debe seguir una técnica aséptica en la preparación de la solución de infusión.

#### Preparación de la dosis:

Reconstituir el vial con 10 mL de agua estéril para inyección o cloruro de sodio para inyección al 0,9% USP, y agitar suavemente hasta disolver. El volumen final es de aproximadamente 11,4 mL.

Precaución: La solución reconstituida no es para inyección directa.

Para preparar la dosis requerida, retire el volumen apropiado determinado en la Tabla 2 del vial reconstituido. Agregar el volumen retirado a una bolsa de infusión que contiene 100 mL de cloruro de sodio para inyección al 0,9%, USP o dextrosa para inyección al 5%, USP.

Tabla: Preparación de la dosis

Dosis de ZERBAXA® (Cefotolozan y Tazobactam)	Volumen a retirar del vial reconstituido
1,5 g (1 g y 0,5 g)	11,4 mL (contenido completo)
750 mg (500 mg y 250 mg)	5,7 mL
375 mg (250 mg y 125 mg)	2,9 mL
150 mg (100 mg y 50 mg)	1,2 mL

Inspeccionar visualmente los productos farmacéuticos para material particulado y decoloración previo a su uso. Las infusiones de Zerbaxa® varían desde soluciones



transparentes e incoloras hasta soluciones que son transparentes y ligeramente amarillas. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto.

#### Almacenamiento de las soluciones reconstituidas

Luego de la reconstitución con agua estéril para inyección o cloruro de sodio para inyección al 0,9%, la solución de Zerbaxa® reconstituida se puede mantener hasta por 1 hora previo a la transferencia y la dilución en una bolsa de infusión apropiada.

Después de la dilución de la solución con cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%, Zerbaxa® es estable por 24 horas cuando es almacenado a temperatura ambiente o 7 días cuando es almacenado en refrigeración entre 2 a 8°C (36 a 46°F).

La solución de Zerbaxa® reconstituida o la infusión de Zerbaxa® diluida no se deben congelar.

#### Compatibilidad

No se ha establecido la compatibilidad de Zerbaxa® con otros medicamentos. Zerbaxa® no se debe mezclar con otros medicamentos o agregar físicamente a soluciones que contienen otros medicamentos.

#### Deterioro renal

El ajuste de la dosis se requiere para pacientes cuya depuración de creatinina es de 50 mL/min o menos. Los ajustes de dosis renales se enumeran en la Tabla 3. Para pacientes con cambio en la función renal, monitorear la depuración de creatinina al menos diariamente y ajustar la dosis de Zerbaxa® en consecuencia.

Tabla: Dosificación de Zerbaxa® en pacientes con deterioro renal

Depuración de creatinina estimada (mL/min)*	Régimen de dosificación recomendado para ZERBAXA® 1,5 g (Ceftolozan 1 g y Tazobactam 0,5 g)†
30 a 50	750 mg (500 mg y 250 mg) por vía intravenosa cada 8 horas
15 a 29	375 mg (250 mg y 125 mg) por vía intravenosa cada 8 horas
Enfermedad renal terminal (ESRD por sus siglas en inglés) en hemodiálisis (HD)	Una dosis de carga única de 750 mg (500 mg y 250 mg) seguido por una dosis de mantenimiento de 150 mg (100 mg y 50 mg) administrada cada 8 horas por el resto del periodo de tratamiento (en los días de hemodiálisis, administrar la dosis lo más pronto después de completar la diálisis)

\*Depuración de creatinina calculada utilizando la fórmula Cockcroft-Gault

†Todas las dosis de Zerbaxa® se administran durante 1 hora

### Deterioro hepático

El ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con deterioro hepático

Vía de Administración: Intravenosa

Interacciones: No se anticipan interacciones farmacológicas significativas entre Zerbaxa® y sustratos, inhibidores, e inductores de enzimas del citocromo P450 (CYPs) basado en los estudios in vitro e in vivo.

Los estudios in vitro demostraron que el Ceftolozan, Tazobactam y el metabolito M1 del Tazobactam no inhiben el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, o CYP3A4 y no inducen el CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4 en concentraciones plasmáticas terapéuticas. Se realizó un estudio clínico de interacción farmacológica y los resultados indicaron que no se anticipan interacciones farmacológicas que involucren la inhibición del CYP1A2 y CYP3A4 por Zerbaxa®.

Ceftolozan y Tazobactam no fueron sustratos para P-gp o BCRP, y Tazobactam no fue un sustrato para OCT2, in vitro a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los datos in vitro indican que el Ceftolozan no inhibe la P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1, o MATE2K a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los datos in vitro indican que ni Tazobactam ni el metabolito M1 de Tazobactam inhiben los transportadores Pgp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, o BSEP a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Tazobactam es un sustrato para OAT1 y OAT3. In vitro, el Tazobactam inhibió los transportadores humanos OAT1 y OAT3 con valores IC<sub>50</sub> de 118 y 147 mcg/mL, respectivamente. La coadministración de Ceftolozan y Tazobactam con furosemida, sustrato de OAT1 y OAT3, en un estudio clínico no aumentó significativamente las exposiciones plasmáticas de la furosemida (razones medias geométricas de 0,83 y 0,87 para C<sub>max</sub> y ABC, respectivamente). Sin embargo, las sustancias activas que inhiben el OAT1 o OAT3 (por ejemplo, probenecid) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del Tazobactam. La coadministración de Tazobactam con probenecid, inhibidor de OAT1/OAT3, ha demostrado que prolonga la vida media del Tazobactam en un 71%.

Efectos Adversos: Zerbaxa® se evaluó en estudios clínicos de fase 3, controlados con comparador activo de cIAI y cUTI, los cuales incluyeron un total de 1015 pacientes tratados con Zerbaxa® y 1032 pacientes tratados con el comparador (levofloxacina 750 mg diarios en cUTI o meropenem 1 g cada 8 horas en cIAI) hasta por 14 días. La

edad media de los pacientes tratados fue de 48 a 50 años (rango 18 a 92 años), a través de los brazos de tratamiento e indicaciones. En ambas indicaciones, aproximadamente el 25% de los sujetos fueron de 65 años de edad o mayores. La mayoría de los pacientes (75%) enrolados en el estudio cUTI fueron de sexo femenino, y el 58% de los pacientes enrolados en el estudio cIAI fueron de sexo masculino.

Tabla: Reacciones adversas que ocurrieron en el 1% de los pacientes que recibieron ZERBAXA® en los estudios clínicos de fase 3 por clasificación por sistema u órgano, término preferido e indicación

Término Preferido	Infecciones intraabdominales complicadas		Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis	
	ZERBAXA® (N=482) n (%)	Meropenem (N=497) n (%)	ZERBAXA® (N=533) n (%)	Levofloxacina (N=535) n (%)
<b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>				
Anemia†	7 (1,5)	5 (1)	2 (0,4)	5 (0,9)
Trombocitosis	9 (1,9)	5 (1)	2 (0,4)	2 (0,4)
<b>Trastornos cardiacos</b>				
Fibrilación auricular	6 (1,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Dolor abdominal	6 (1,2)	2 (0,4)	4 (0,8)	2 (0,4)
Estreñimiento	9 (1,9)	6 (1,2)	21 (3,9)	17 (3,2)
Diarrea	30 (6,2)	25 (5)	10 (1,9)	23 (4,3)
Nauseas	38 (7,9)	29 (5,8)	15 (2,8)	9 (1,7)
Vómito	16 (3,3)	20 (4)	6 (1,1)	6 (1,1)
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>				
Reacciones en el lugar de la infusión‡	7 (1,5)	11 (2,2)	3 (0,6)	6 (1,1)
Pirexia§	27 (5,6)	20 (4)	9 (1,7)	5 (0,9)
<b>Investigaciones</b>				
Aumento de ALT	7 (1,5)	5 (1)	9 (1,7)	5 (0,9)
Aumento de AST	5 (1)	3 (0,6)	9 (1,7)	5 (0,9)
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>				
Hipocalcemia¶	16 (3,3)	10 (2)	4 (0,8)	2 (0,4)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareo	4 (0,8)	5 (1)	6 (1,1)	1 (0,2)
Dolor de cabeza	12 (2,5)	9 (1,8)	31 (5,8)	26 (4,9)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Ansiedad	9 (1,9)	7 (1,4)	1 (0,2)	4 (0,7)

Insomnio	17 (3,5)	11 (2,2)	7 (1,3)	14 (2,6)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea <sup>#</sup>	8 (1,7)	7 (1,4)	5 (0,9)	2 (0,4)
Trastornos vasculares				
Hipotensión	8 (1,7)	4 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,2)

\* La dosis de Zerbaxa<sup>®</sup> para inyección fue de 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustado para igualar la función renal donde fuese apropiado. En los estudios de cIAI, ZERBAXA<sup>®</sup> se administró en conjunto con metronidazol.

† Anemia incluye los siguientes términos preferidos: anemia, disminución de hemoglobina y anemia por deficiencia de hierro.

‡ Reacciones del lugar de infusión incluye los siguientes términos preferidos: eritema en el lugar de infusión, edema en el lugar de infusión, induración en el lugar de infusión, dolor en el lugar de la infusión, flebitis en el lugar de la infusión, prurito en el lugar de la infusión, trombosis en el lugar de la infusión, erupción cutánea en el lugar de la infusión.

§ Pirexia incluye los siguientes términos preferidos: pirexia, aumento de la temperatura corporal e hipertermia.

¶ Hipocalemia incluye los siguientes términos preferidos: hipocalemia y disminución del potasio sanguíneo.

# Erupción cutánea incluye los siguientes términos preferidos: erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea maculo-papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea macular y erupción cutánea eritematosa.

La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos ocurrió en el 2% (20/1015) de los pacientes que recibieron Zerbaxa<sup>®</sup> y 1,9% (20/1032) de los pacientes que recibieron los medicamentos comparadores.

#### Reacciones adversas menos comunes

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se reportaron en sujetos tratados con Zerbaxa<sup>®</sup> en una tasa menor al 1%:

Trastornos cardiacos: taquicardia, angina de pecho

Trastornos gastrointestinales: gastritis, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, íleo paralítico

Infecciones e infestaciones: candidiasis incluyendo orofaríngea y vulvovaginal, infección fúngica del tracto urinario, colitis por Clostridium difficile

Investigaciones: aumento de la gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, prueba de Coombs positiva

Trastornos del metabolismo y nutrición: hiperglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia

Trastornos del sistema nervioso: evento cerebrovascular isquémico

Sistema renal y urinario: deterioro renal, falla renal

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales: disnea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: urticaria

Trastornos vasculares: Trombosis venosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica del nuevo medicamento
- Información Para Prescribir Versión 11 2015
- Inserto Versión 11 2015
- Inclusión En Normas Farmacológicas
- Aprobación de nueva entidad química con protección de datos de prueba: Declaración como Nueva Entidad Química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.

### 3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

#### 3.1.2.1. TACROLIMUS 1 mg CAPSULAS TACROLIMUS 5 mg SANDOZ CAPSULAS

Expediente : 20024899  
 Radicado : 2016023750  
 Fecha : 25/02/2016  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.  
 Fabricante : Sandoz Private Limited

### Composición:

Tacrolimus 1 mg: cada cápsula dura contiene tacrolimus monohidrato equivalente a tacrolimus base 1.00 mg

Tacrolimus 5 mg: cada cápsula dura contiene tacrolimus monohidrato equivalente a tacrolimus base 5.00 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón o hígado. Se recomienda que el producto sea usado concomitantemente con corticosteroides. Debido al riesgo de anafilaxis la solución inyectable debe usarse solo en pacientes que no puedan ingerir capsulas. Trasplante cardiaco.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tacrolimus. Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al aceite de ricino. La inmunosupresión, puede dar como resultado una susceptibilidad aumentada a la infección y el posible desarrollo de linfoma. Solamente los médicos experimentados en la terapia inmunosupresora y el manejo de los pacientes receptores de trasplantes de órganos 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 debe administrar con precaución en pacientes con disfunción hepática y renal.

### Precauciones y Advertencias:

Han sido reportados errores de medicación, incluyendo la sustitución inadvertida, no intencional o sin supervisión de formulaciones de tacrolimus de acción inmediata o de liberación prolongada. Esto ha conllevado a eventos adversos serios, incluyendo el rechazo de injertos u otros efectos secundarios, que pueden ser consecuencia de una sub- o sobre-exposición a tacrolimus. Los pacientes deben ser mantenidos en una formulación única de tacrolimus con el correspondiente régimen de dosis diario; las alteraciones en la formulación o el régimen sólo deben hacerse bajo la supervisión cercana de un especialista de trasplante.

Durante el periodo inicial de post-trasplante, se debe llevar a cabo rutinariamente el monitoreo de los parámetros a continuación: presión sanguínea, ECG, estatus visual y neurológico, niveles de glucosa en ayuno, electrolitos (particularmente el potasio), pruebas de función hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación

y determinaciones de proteínas plasmáticas. Si se han observado cambios clínicamente relevantes, se deben considerar ajustes en el régimen inmunosupresor.

#### Trastornos gastrointestinales

Se ha informado perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrolimus. Como la perforación gastrointestinal es un acontecimiento de importancia médica que puede provocar una condición grave o de riesgo para la vida, es aconsejable considerar tratamientos apropiados inmediatamente después de la aparición de presuntos síntomas o signos.

Dado que los niveles de tacrolimus en sangre pueden cambiar significativamente durante episodios de diarrea, se recomienda un control extra de la concentración de tacrolimus durante dichos episodios.

#### Trastornos Cardiacos:

En raras ocasiones se han presentado hipertrofias ventriculares o hipertrofia del septum, reportadas como cardiomiopatías. La mayoría de los casos fueron reversibles, ocurriendo principalmente en niños con concentraciones mínimas sanguíneas de tacrolimus mucho más altas que los niveles máximos recomendados. Otros factores observados que aumentan el riesgo de estas condiciones clínicas son: enfermedad preexistente del corazón, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema. Siendo así, los pacientes de alto riesgo, particularmente niños pequeños y aquellos que reciben una inmunosupresión sustancial deben ser monitoreados, usando procedimientos como la ecocardiografía o ECG pre- y post-trasplante (por ej., inicialmente a tres meses y luego 9-12 meses). Si se desarrollan anomalías, la reducción de dosis de la terapia de tacrolimus o el cambio a otro tratamiento con un agente inmunosupresor deben ser considerados.

Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT y ocasionar Torsade de Pointes (taquicardia ventricular polimorfa). Debe actuarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de prolongación del QT, donde se incluyen pacientes con antecedentes personales o familiares de prolongación del QT, insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias y alteraciones electrolíticas. Es necesario ser precavido en pacientes donde se sospecha o se ha diagnosticado el Síndrome Congénito del Intervalo QT o la prolongación QT adquirida o en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se conoce prolongan el intervalo QT, provocan alteraciones electrolíticas o se sabe incrementan la exposición de tacrolimus

#### Trastornos linfoproliferativos y tumores malignos:

Hay reportes de pacientes tratados con tacrolimus que desarrollaron perturbaciones linfoproliferativas asociadas al virus Epstein Barr (VEB). Los pacientes que hayan sido cambiados a la terapia de tacrolimus no deben recibir un tratamiento anti-linfocitos

concomitantemente. Hay reportes de que niños muy jóvenes (< 2 años) negativos para VEB-VCA presentan un riesgo más alto de desarrollar perturbaciones linfoproliferativas. Por consiguiente, en este grupo de pacientes, la serología de VEB-VCA debe ser evaluada antes de iniciar el tratamiento con tacrolimus. Durante el tratamiento, se recomienda el monitoreo cuidadoso con VEB-PCR. El VEB-PCR positivo puede persistir durante meses y de por sí no es indicativo de enfermedad linfoproliferativa o linfoma. Como con otros agentes inmunosupresores, debido al riesgo potencial de cambios malignos en la piel, la exposición a los rayos del sol y luz UV debe ser limitada, usando ropa adecuada y bloqueador solar de un alto factor de protección. Al igual que con otros agentes inmunosupresores se desconoce el riesgo de cáncer secundario.

#### Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP):

Hay reportes de pacientes tratados con tacrolimus que han desarrollado el síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP). Si los pacientes que están tomando tacrolimus presentan síntomas indicadores de SERP, como sean el dolor de cabeza, estado mental alterado, ataque epiléptico y perturbaciones visuales, se deberá llevar a cabo un procedimiento radiológico (por ej. MRI). Si se diagnostica SERP, se recomienda proceder al control apropiado de la presión sanguínea y a la discontinuación inmediata de tacrolimus sistémico. La mayoría de los pacientes recupera completamente tras las medidas apropiadas.

#### Infecciones oportunistas:

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo tacrolimus, tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas (bacterianas, por hongos, virales y protozoarias). Entre estas condiciones está la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas infecciones están frecuentemente relacionadas con una carga inmunosupresora total alta y pueden conllevar a condiciones serias o fatales que los médicos deberían considerar en pacientes con función renal en deterioro o síntomas neurológicos.

#### Aplasia eritrocitaria pura:

Se han reportado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (AEP) en pacientes tratados con tacrolimus. Otros pacientes han reportado factores de riesgo para AEP como son la infección B19 por parvovirus, enfermedad subyacente o medicaciones concomitantes asociadas con AEP.

#### Reacciones adversas:



El perfil de reacciones adversas a la droga asociado con los agentes inmunosupresores con frecuencia es difícil de establecer a raíz de la enfermedad subyacente y del uso concurrente de múltiples medicaciones.

Muchas de las reacciones adversas a la droga mencionadas más abajo son reversibles y/o responden a la reducción de dosis. La administración oral parece estar asociada a una menor incidencia de reacciones adversas a la droga comparadas con el uso intravenoso. Las reacciones adversas a la droga aparecen listadas abajo, por orden decreciente de frecuencia de ocurrencia: muy comunes ( $\geq 1/10$ ); comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco comunes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raras ( $< 1/10,000$ ), no conocidas (no pueden ser estimadas con base en los datos disponibles).

#### Infecciones e infestaciones:

Como es bien conocido para otros agentes inmunosupresores potentes, los pacientes que reciben tacrolimus presentan frecuentemente mayor riesgo de infecciones (virales, bacterianas, fúngicas, protozoarias). La progresión de infecciones preexistentes puede verse agravada. Pueden presentarse infecciones generalizadas y localizadas.

Se han reportados casos de nefropatía asociada al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo tacrolimus.

#### Neoplasmas: benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):

Los pacientes que reciben tratamiento con inmunosupresores tienen mayor riesgo de desarrollar tumores malignos. Se han notificado neoplasias benignas, así como malignas, incluyendo trastornos linfoproliferativos asociados con VEB y neoplasias de piel asociadas al tratamiento con tacrolimus.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Comunes: anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, análisis de glóbulos rojos anormal

Poco comunes: coagulopatías, análisis de coagulación y sangrado anormales, pancitopenia, neutropenia

Raras: púrpura trombótica trombocitopénica, hipo-protrombinemia

No conocidas: aplasia pura de glóbulos rojos, agranulocitosis, anemia hemolítica

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Se han presentado reacciones alérgicas y anafilactoides en pacientes que reciben tacrolimus.

#### Trastornos endocrinos:

Raras: hirsutismo

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy comunes: condiciones hiperglucémicas, diabetes mellitus, hiperpotasemia

Comunes: hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, disminución del apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otras anormalidades electrolíticas

Poco comunes: deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglicemia

#### Trastornos psiquiátricos:

Muy comunes: insomnio

Comunes: síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, estado de ánimo depresivo, trastornos y alteraciones del humor, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales

Poco comunes: trastornos psicóticos

#### Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: temblor, dolor de cabeza

Comunes: convulsiones, alteraciones en la consciencia, parestesia y disestesias, neuropatías periféricas, mareos, problemas para escribir, trastornos del sistema nervioso

Poco comunes: coma, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebro vasculares, parálisis y paresia, encefalopatía, anormalidades del habla y del lenguaje, amnesia

Raras: hipertonia

Muy raras: miastenia

#### Trastornos oculares:

Comunes: visión borrosa, fotofobia, trastornos del ojo

Poco comunes: cataratas

Raras: ceguera

#### Trastornos del oído y del laberinto:

Comunes: tinnitus

Poco comunes: hipoacusia

Raras: sordera sordera neurosensorial

Muy raras: deterioro del oído

#### Trastornos cardiacas:

Comunes: perturbaciones isquémicas de la arteria coronaria, taquicardia

Poco comunes: arritmias ventriculares y paro cardiaco, falla cardiaca, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones, investigaciones anormales en el ECG, ritmo cardiaco y pulso anormales

Raras: efusión pericárdica  
 Muy raras: ecocardiograma anormal, prolongación del intervalo QT en el ECG, torsades de pointes

Trastornos vasculares:

Muy comunes: hipertensión

Comunes: hemorragia, eventos tromboembólicos e isquémicos, trastornos vasculares periféricas, trastornos hipotensos vasculares

Poco comunes: infarto, trombosis venosa profundo, shock

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Comunes: disnea, trastornos del parénquima pulmonar, efusión pleural, faringitis, tos, congestión e inflamación nasal

Poco comunes: fallas respiratorias, trastornos del tracto respiratorio, asma

Raras: síndrome de dificultad respiratoria aguda

Perturbaciones gastrointestinales:

Muy comunes: diarrea, náusea

Comunes: condiciones inflamatorias gastrointestinales, ulceración y perforación gastrointestinal, hemorragias gastrointestinales, estomatitis, ascitis, vómito, dolor gastrointestinal y abdominal, signos y síntomas dispépticos, estreñimiento, flatulencia, hinchazón y distensión, heces líquidas, signos y síntomas gastrointestinales

Poco comunes: íleo paralítico, peritonitis, pancreatitis aguda y crónica, aumento de la amilasa sanguínea, enfermedad de reflujo gastroesofágico, vaciamiento gástrico deteriorado

Raras: subileo, pseudoquiste pancreático

Trastornos hepatobiliares:

Comunes: alteración de la función de enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daño hepatocelular y hepatitis, colangitis

Raras: trombosis arterial hepática, enfermedad hepática venooclusiva

Muy raras: falla hepática, estenosis del conducto biliar

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Comunes: prurito, salpullido, alopecias, acné, aumento de la sudoración

Poco comunes: dermatitis, fotosensibilidad

Raras: necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)

Muy raras: síndrome de Stevens Johnson

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:

Comunes: artralgia, calambres musculares, dolor en los miembros, dolor de espalda

Poco comunes: trastornos articulares

Trastornos renales y urinarias:

Muy comunes: deterioro renal

Comunes: falla renal, falla renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteraciones urinarias, síntomas de vejiga y uretrales

Poco comunes: anuria, síndrome urémico hemolítico

Muy raras: nefropatía, cistitis hemorrágica

Trastornos del aparato reproductor:

Poco comunes: dismenorrea y sangrado uterino

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración:

Comunes: condiciones de astenia, trastornos febriles, edema, dolor y malestar, aumento de fosfatasa alcalina de la sangre, aumento de peso, alteración en la percepción de la temperatura corporal

Poco comunes: falla multi-orgánica, enfermedad similar a la influenza, intolerancia a la temperatura, sensación de presión en el pecho, sensación de nerviosidad, sensación de anormalidad, aumento de dehidrogenasa lactato en sangre, pérdida de peso

Raras: sed, caída, opresión en el pecho, disminución de la movilidad, úlcera

Muy raras: aumento de tejido adiposo

Complicaciones por lesión, envenenamiento y del procedimiento:

Comunes: disfunción primaria del injerto

Se han podido observar errores de medicación, incluyendo la sustitución inadvertida, no intencional o sin supervisión de las formulaciones de tacrolimus de acción inmediata o de liberación prolongada. Se han reportado cierto número de casos asociados de rechazo de trasplante (con frecuencia no establecida con base en los datos disponibles).

Interacciones:

Interacciones metabólicas:

Tacrolimus disponible sistémicamente es metabolizado por la CYP3A4 hepática. Hay también evidencias de metabolismo gastrointestinal por CYP3A4 en la pared del intestino. El uso concomitante de productos medicinales o de remedios de hierbas medicinales que se sabe inhiben o inducen CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de tacrolimus, y de esta manera aumentar o disminuir los niveles de tacrolimus en la sangre. Por esta razón se recomienda controlar los niveles en sangre de tacrolimus, así como la prolongación del intervalo QT (con ECG), la función renal y otros efectos secundarios, siempre y cuando las sustancias que tengan el potencial de alterar el

metabolismo de la CYP3A4 se usen concomitantemente y para interrumpir o ajustar la dosis de tacrolimus de forma apropiada con el fin de mantener una exposición similar a tacrolimus.

#### Inhibidores de metabolismo de Tacrolimus:

Clínicamente, las sustancias a continuación han demostrado elevar los niveles de tacrolimus en la sangre: Se han observado fuertes interacciones con agentes antifúngicos como son el ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico macrólido eritromicina o los inhibidores de proteasa VIH (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) o inhibidores de la proteasa del virus de hepatitis C (por ej. telapavir, boceprevir). El uso concomitante de estas sustancias puede requerir una reducción en las dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes.

Se han observado interacciones menos intensas con clotrimazol, claritromicina, telitromicina josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil, amiodarona, danazol, etinilestradiol, omeprazol y nefazodona.

*In vitro*, las sustancias a continuación han demostrado ser potenciales inhibidores del metabolismo de tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretindrona, quinidina, tamoxifeno, troleandomicina.

Según los reportes, el jugo de toronja aumenta el nivel sanguíneo de tacrolimus, por lo que debe ser evitado.

Lansoprazol y ciclosporina pueden potencialmente inhibir el metabolismo de tacrolimus, mediado por la CYP3A4, y al hacerlo aumentar las concentraciones de tacrolimus total en la sangre.

Otras interacciones que potencialmente conducen al incremento de los niveles de tacrolimus en sangre

Tacrolimus se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Es necesario considerar las posibles interacciones con otros medicamentos que se conoce tienen una alta afinidad por las proteínas plasmáticas (por ej., los AINES, los anticoagulantes orales o los antidiabéticos orales).

Otras interacciones potenciales que podrían aumentar la exposición sistémica de tacrolimus incluyen el agente procinético metoclopramida, cimetidina e hidróxido de magnesio – aluminio.

#### Inductores del metabolismo de Tacrolimus

Clínicamente, las sustancias a continuación han demostrado bajar los niveles de tacrolimus en la sangre: rifampicina, rifabutina, fenitoína o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), que pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en casi todos los pacientes. Se han observado interacciones clínicamente significativas también con fenobarbital. Se ha observado que las dosis de mantenimiento de corticosteroides reducen los niveles de tacrolimus sanguíneo.

Las dosis elevadas de prednisolona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo tienen potencial para aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus.

Carbamazepina, metamizol e isoniazida tienen el potencial para disminuir las concentraciones de tacrolimus.

Efecto de tacrolimus en el metabolismo de otros medicamentos:

Tacrolimus es un inhibidor conocido de CYP3A4; por lo tanto, el uso concomitante de tacrolimus con medicamentos que son metabolizados por CYP3A4 puede afectar el metabolismo de estos. La vida media de la ciclosporina es prolongada cuando tacrolimus es administrado concomitantemente. Adicionalmente, pueden presentarse efectos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos. Por estas razones, la administración combinada de ciclosporina y tacrolimus no está recomendada y se debe ejercer cautela al administrar tacrolimus a pacientes que hayan recibido anteriormente ciclosporina.

Se ha observado que tacrolimus aumenta el nivel sanguíneo de fenitoína.

Teniendo en cuenta que tacrolimus puede reducir la depuración de los contraceptivos de base esteroide, conllevando a una exposición hormonal incrementada, habrá que ejercer particular cautela al decidir sobre las medidas de contracepción que se deben tomar.

El conocimiento actual sobre las interacciones entre tacrolimus y las estatinas es limitado. Los datos disponibles sugieren que la farmacocinética de las estatinas permanece prácticamente sin alteración con la coadministración de tacrolimus.

Los datos en animales han mostrado que tacrolimus podría potencialmente disminuir la depuración y aumentar la vida media de pentobarbital y fenazona.

Otras interacciones que han conllevado a efectos clínicos nocivos:

El uso concurrente de tacrolimus con productos medicinales que se sabe tienen efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede aumentar esos efectos (por ej., aminoglicósidos, inhibidores de girasa, vancomicina, sulfametoxazol+trimetoprim, AINEs, ganciclovir o aciclovir).

Se ha observado un aumento de nefrotoxicidad tras la administración de anfotericina B e ibuprofeno en conjunción con tacrolimus.

Teniendo en cuenta que el tratamiento de tacrolimus puede estar asociado a la hiperpotasemia, o que puede aumentar la hiperpotasemia pre-existente, se debe evitar la administración de dosis altas de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ej. amilorida, triamtireno o espironolactona).

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacuna, y la vacuna durante el tratamiento con tacrolimus puede resultar menos efectiva. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

Tomando Tacrolimus con alimentos y bebidas:

De manera general, usted debe tomar Tacrolimus con el estómago vacío o por lo menos 1 hora antes de la comida o 2 a 3 horas después de haber comido. Se debe evitar el consumo de toronja y de jugo de toronja mientras esté tomando Tacrolimus.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Tome siempre Tacrolimus exactamente como se lo recomendó su médico. Debe asesorarse con su médico si no está seguro de cómo hacerlo.

Asegúrese de que esté recibiendo el mismo medicamento de tacrolimus cada vez que recoja su prescripción, a menos que su especialista de trasplantes haya acordado cambiar a otro medicamento de tacrolimus.

La dosis usual es la siguiente:

Este medicamento debe ser tomado dos veces al día. Si el aspecto físico de este medicamento no es el mismo de siempre, o si las instrucciones de dosificación han cambiado, hable con su médico lo más pronto posible para estar seguro de que usted tiene el medicamento apropiado.

La dosis inicial para prevenir el rechazo de su órgano transplantado será determinada por su médico, y calculada en función de su peso corporal. Las dosis iniciales justo después del trasplante estarán generalmente en rangos entre

0.075–0.30 mg por kg de peso corporal por día, dependiendo del órgano trasplantado.

Su dosis dependerá de su estado general y de qué otros medicamentos inmunosupresores usted esté tomando. Serán necesarias pruebas sanguíneas periódicas, solicitadas por su médico, con el fin de determinar la dosis correcta y para ajustar la dosis de vez en cuando. Usualmente, su médico reducirá la dosis de Tacrolimus cuando su estado se haya estabilizado. El médico le dirá exactamente cuantas cápsulas debe tomar y con qué frecuencia.

#### Método y vía de administración:

- Tacrolimus es para ser tomado oralmente dos veces al día, usualmente en la mañana y por la noche. Generalmente, usted deberá tomar Tacrolimus con el estómago vacío o por lo menos 1 hora antes de una comida o 2 a 3 horas después de haber comido.
- Tome sus cápsulas enteras con un vaso de agua.
- Evite consumir toronja (también llamada pomelo) y jugo de toronja mientras está tomando Tacrolimus
- Tome las cápsulas inmediatamente tras retirarlas del blister correspondiente.
- No ingiera el desecante contenido en el envoltorio de papel aluminio.

Si usted toma una cantidad de Tacrolimus superior a la prescrita:  
Si usted toma accidentalmente una cantidad excesiva de Tacrolimus o si otra persona toma accidentalmente este medicamento, consulte inmediatamente a su médico o entre en contacto con el departamento de urgencias del hospital más cercano.

Si olvida tomar Tacrolimus:  
No tome una dosis doble de este medicamento para compensar por las dosis individuales que haya olvidado. Si ya se acerca la hora de tomar la dosis siguiente, espere y siga tomando el medicamento de acuerdo con su programa usual.

Si deja de tomar Tacrolimus:  
La suspensión de su tratamiento con Tacrolimus puede aumentar el riesgo de rechazo de su órgano transplantado. No pare el tratamiento a menos que sea por recomendación de su médico.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario.
- Inserto versión: Abril, 2015 (CDS03)

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

### 3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

#### 3.1.3.1. EPIPROT

Expediente : 20022626  
Radicado : 2016024716  
Fecha : 29/02/2016  
Interesado : Innofar  
Fabricante : Praxis Pharmaceutical S.A.



Composición: Cada vial contiene 0,075 mg de factor de crecimiento epidérmico humano recombinante

Forma farmacéutica: Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en procesos de regeneración epidérmica en úlceras de la piel, úlceras de origen vascular y úlcera de pie diabético en estadios 3 y 4 de la clasificación de wagner con un área superior a 1cm<sup>2</sup>

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, puede producir ardor intenso en el sitio de aplicación que tiende a desaparecer, prurito, temblor, escalofrío, reacción inflamatoria localizada. "útese solamente en el manejo de heridas limpias, previo manejo de cualquier proceso infeccioso localizado.

Epiprot® se encuentra contraindicado en:

Pacientes con eventos cardiovasculares agudos como: infarto agudo de miocardio, angina de pecho severa, accidente cerebrovascular agudo o isquemia transitoria o eventos tromboembólicos en los dos meses previos.

Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA III y IV), bloqueo aurículo-ventricular severo (grado III) y fibrilación auricular con ritmo descontrolado.

Pacientes con historia personal o sospecha de enfermedades malignas

Pacientes con coma diabético o cetoacidosis diabética.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

La administración de productos biológicos debe ser cuidadosa y tomar las medidas necesarias en caso de eventos adversos inesperados. Antes de usar Epiprot® se deben tratar condiciones coexistentes, tales como: infección y osteomielitis.

En los pacientes con isquemia severa por macroangiopatía periférica se debe realizar algún procedimiento de reperfusión del miembro afectado.

Se desconoce si Epiprot® pasa a la leche materna. No se recomienda su uso en las madres lactantes. Hasta el momento no se dispone de datos suficientes que avalen su uso en embarazadas y pacientes pediátricos, por lo que el médico debe hacer un balance riesgo-beneficio en cada caso.

Se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes personales de eventos cardiovasculares agudos tales como: infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular o isquemia transitoria o tromboembolismo; así como en pacientes con enfermedad valvular clínicamente relevante (i.e. válvulas aórticas calcificadas), hipertensión arterial severa e historia de trombosis venosa.

Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal con creatinina mayor de 200  $\mu\text{mol/L}$ , por lo que el médico debe hacer un balance riesgo-beneficio en cada caso.

Se debe realizar un tratamiento precoz y adecuado de la Infección de la lesión previa al uso de Epirot®.

#### Advertencias:

El tratamiento debe ser realizado por un personal especializado, que disponga de instalaciones diagnósticas necesarias, así como de experiencia suficiente en el tratamiento del pie diabético. Este medicamento sólo podrá utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.

Las soluciones diluidas de Epirot® deben administrarse inmediatamente después de su preparación.

#### Reacciones adversas:

Los eventos adversos clínicos más frecuentes, reportados con el uso de Epirot® son la infección local, el dolor y ardor en el sitio de aplicación. Se asocia además a la aparición de escalofríos, temblores y fiebre. En la tabla siguiente se presenta la frecuencia de aparición de los principales eventos adversos:

Evento Adverso	Dosis 75 $\mu\text{g}$	Dosis 25 $\mu\text{g}$	Total
n	23	18	41
Infección local	5(21,7%)	3(16,7%)	8(19,6%)
Ardor	5(21,7%)	2(11,1%)	7(17,1%)
Dolor en sitio de aplicación	4(17,4%)	2(11,1%)	6(14,6%)
Temblores	5(21,7%)	1(5,6%)	6(14,6%)
Escalofrió	4(17,4%)	1(5,6%)	5(12,2%)
Fiebre	3(13,0%)	1(5,6%)	4(9,8%)

Interacciones: No se conoce si Epirot® interacciona con otros medicamentos de uso tópico, es por eso que se recomienda no aplicarlo con otros productos tópicos.

Dosificación y grupo etario: Epirot® debe utilizarse siempre unido al cuidado adecuado de la úlcera del pie diabético, dado por el desbridamiento oportuno de las lesiones, alivio de las zonas de presión y las curas sistemáticas.

Se debe realizar el diagnóstico y el tratamiento precoz y adecuado de la sepsis de la úlcera previo al uso de Epirot®. En las lesiones sospechosas de malignidad se debe realizar una biopsia para excluir la existencia de una neoplasia, previo al uso de Epirot®.

Epiprot® se administrará a razón de 75 µg diluido en 5 mL de agua para inyección, 3 veces por semana por vía perilesional e intralesional. Las administraciones se mantendrán hasta que se logre granulación completa de la lesión, cierre de ésta mediante injerto o se alcance un máximo de 8 semanas de tratamiento.

Se debe discontinuar el tratamiento en los casos que se alcance tejido de granulación útil que cubra toda la extensión de la lesión o se logre una reducción del área hasta menos de 1 cm<sup>2</sup>.

Las infiltraciones deben hacerse después de realizada la cura de las lesiones, en los bordes de las úlceras, con agujas de 26Gx1½” y en el fondo, en caso de lesiones profundas deben usarse agujas de 24Gx1½” o 24Gx¾ . Se deben infiltrar primero las zonas más limpias de las lesiones y se debe cambiar de aguja en los diferentes sitios de punción a fin de evitar la transmisión de la sepsis de un sitio a otro. Posteriormente, la lesión debe cubrirse con un apósito de gasa humedecido con solución salina que mantenga el ambiente húmedo y limpio.

Vía de administración: Parenteral, por vía intralesional y perilesional.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

**Indicaciones:** Coadyuvante en procesos de regeneración epidérmica en úlceras de la piel, úlceras de origen vascular y úlcera de pie diabético en estadios 3 y 4 de la clasificación de wagner con un área superior a 1cm<sup>2</sup>

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, puede producir ardor intenso en el sitio de aplicación que tiende a desaparecer, prurito, temblor, escalofrío, reacción inflamatoria localizada. Úsese solamente en el manejo de heridas limpias, previo manejo de cualquier proceso infeccioso localizado.

**Epiprot® se encuentra contraindicado en:**

**Pacientes con eventos cardiovasculares agudos como: infarto agudo de miocardio, angina de pecho severa, accidente cerebrovascular agudo o isquemia transitoria o eventos tromboembólicos en los dos meses previos.**

**Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA III y IV), bloqueo aurículo-ventricular severo (grado III) y fibrilación auricular con ritmo descontrolado.**

**Pacientes con historia personal o sospecha de enfermedades malignas**

**Pacientes con coma diabético o cetoacidosis diabética.**

**Precauciones y Advertencias:**

**Precauciones:**

**La administración de productos biológicos debe ser cuidadosa y tomar las medidas necesarias en caso de eventos adversos inesperados. Antes de usar Epiprot® se deben tratar condiciones coexistentes, tales como: infección y osteomielitis.**

**En los pacientes con isquemia severa por macroangiopatía periférica se debe realizar algún procedimiento de reperfusión del miembro afectado.**

**Se desconoce si Epiprot® pasa a la leche materna. No se recomienda su uso en las madres lactantes. Hasta el momento no se dispone de datos suficientes que avalen su uso en embarazadas y pacientes pediátricos, por lo que el médico debe hacer un balance riesgo-beneficio en cada caso.**

**Se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes personales de eventos cardiovasculares agudos tales como: infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular o isquemia transitoria o tromboembolismo; así como en pacientes con enfermedad valvular clínicamente relevante (i.e. válvulas aórticas calcificadas), hipertensión arterial severa e historia de trombosis venosa. Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal con creatinina mayor de 200 µmol/ L, por lo que el médico debe hacer un balance riesgo-beneficio en cada caso.**

**Se debe realizar un tratamiento precoz y adecuado de la Infección de la lesión previa al uso de Epiprot®.**

**Advertencias:**

**El tratamiento debe ser realizado por un personal especializado, que disponga de instalaciones diagnósticas necesarias, así como de experiencia suficiente en el tratamiento del pie diabético. Este medicamento sólo podrá utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.**

Las soluciones diluidas de Epirot® deben administrarse inmediatamente después de su preparación.

#### Reacciones adversas:

Los eventos adversos clínicos más frecuentes, reportados con el uso de Epirot® son la infección local, el dolor y ardor en el sitio de aplicación. Se asocia además a la aparición de escalofríos, temblores y fiebre. En la tabla siguiente se presenta la frecuencia de aparición de los principales eventos adversos:

Evento Adverso	Dosis 75µg	Dosis 25µg	Total
n	23	18	41
Infección local	5(21,7%)	3(16,7%)	8(19,6%)
Ardor	5(21,7%)	2(11,1%)	7(17,1%)
Dolor en sitio de aplicación	4(17,4%)	2(11,1%)	6(14,6%)
Temblores	5(21,7%)	1(5,6%)	6(14,6%)
Escalofrió	4(17,4%)	1(5,6%)	5(12,2%)
Fiebre	3(13,0%)	1(5,6%)	4(9,8%)

**Interacciones:** No se conoce si Epirot® interacciona con otros medicamentos de uso tópico, es por eso que se recomienda no aplicarlo con otros productos tópicos.

**Dosificación y grupo etario:** Epirot® debe utilizarse siempre unido al cuidado adecuado de la úlcera del pie diabético, dado por el desbridamiento oportuno de las lesiones, alivio de las zonas de presión y las curas sistemáticas.

Se debe realizar el diagnóstico y el tratamiento precoz y adecuado de la sepsis de la úlcera previo al uso de Epirot®. En las lesiones sospechosas de malignidad se debe realizar una biopsia para excluir la existencia de una neoplasia, previo al uso de Epirot®.

Epirot® se administrará a razón de 75 µg diluido en 5 mL de agua para inyección, 3 veces por semana por vía perilesional e intralesional. Las administraciones se mantendrán hasta que se logre granulación completa de la lesión, cierre de ésta mediante injerto o se alcance un máximo de 8 semanas de tratamiento.

Se debe discontinuar el tratamiento en los casos que se alcance tejido de granulación útil que cubra toda la extensión de la lesión o se logre una reducción del área hasta menos de 1 cm<sup>2</sup>.

Las infiltraciones deben hacerse después de realizada la cura de las lesiones, en los bordes de las úlceras, con agujas de 26Gx1/2" y en el fondo, en caso de lesiones profundas deben usarse agujas de 24Gx1/2" o 24Gx3/4. Se deben infiltrar primero las zonas más limpias de las lesiones y se debe cambiar de aguja en los diferentes sitios de punción a fin de evitar la transmisión de la sepsis de un sitio a

**otro. Posteriormente, la lesión debe cubrirse con un apósito de gasa humedecido con solución salina que mantenga el ambiente húmedo y limpio.**

**Vía de administración: Parenteral, por vía intralesional y perilesional.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

### **3.1.3.2. ALBÚMINA HUMANA GRIFOLS 20%**

Expediente : 1980854  
 Radicado : 2016025065  
 Fecha : 29/02/2016  
 Interesado : Grifols Colombia, LTDA  
 Fabricante : Instituto Grifols, S.A.

Composición: Albúmina humana 0,200 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento del shock secundario a quemaduras, traumatismos, aplastamientos, etc.
- Quemaduras.
- Pancreatitis aguda hemorrágica.
- Colapso tóxico. Síndrome toxi-infeccioso.
- Traumatismo cerebral y edema cerebral.
- Cirrosis hepática, síndrome nefrótico e hipoalbuminemia crónica.
- Distrofia del lactante, shock y colapso.
- Hipoalbuminemia del prematuro y del recién nacido.
- Hipoproteinemia.
- Hiperbilirrubinemia neonatal, administrándose aislada o conjuntamente con la exsanguinotransfusión.

Contraindicaciones:

- Historia de reacción alérgica a los preparados de albúmina.
- Reacción alérgica a esta preparación.
- Todas aquellas condiciones en las que la hipervolemia y sus consecuencias (Ej.: incremento del volumen sistólico, presión sanguínea elevada) o la hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente.

Ejemplos de estas condiciones son:

- Insuficiencia cardiaca descompensada
  - Hipertensión
  - Varices esofágicas
  - Edema pulmonar
  - Diatesis hemorrágica
  - Anuria renal y post-renal
  - Anemia severa
- Deshidratación (excepto si se administra una cantidad suficiente de fluido de forma simultánea).

Precauciones y Advertencias:

En caso de aparecer reacciones alérgicas, deberá pararse inmediatamente la infusión. Si persiste la reacción alérgica, se recomienda un tratamiento adecuado. En reacciones anafilácticas, el tratamiento debe seguir las líneas de la terapia actual de shock.

El efecto osmótico-coloidal de la albúmina humana al 20% es aproximadamente cuatro veces el del plasma sanguíneo. Por ello, cuando se administren concentrados de albúmina, deben tomarse medidas para asegurar la adecuada hidratación del paciente. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para evitar sobrecarga circulatoria e hiperhidratación.

Si el volumen necesario de albúmina humana 20% excede los 200 ml, se deben administrar soluciones adicionales de electrolitos para mantener el balance de fluidos normal. Alternativamente la terapia debe continuar con albúmina 5%.

Si deben reponerse grandes volúmenes es necesario realizar controles de la coagulación y el hematocrito. Debe procurarse asegurar una adecuada sustitución de otros constituyentes de la sangre (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y hematíes). Si el hematocrito desciende por debajo del 30% deben administrarse concentrados de hematíes para mantener la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre.

Reacciones adversas: Los efectos secundarios tras la infusión de albúmina humana son raros. Reacciones leves tales como enrojecimiento, urticaria, fiebre, náuseas, ceden normalmente de forma rápida cuando disminuye la velocidad de infusión o cuando ésta se suspende.

En casos aislados aparecen reacciones anafilácticas que pueden llegar a producir shock. En estos casos, la infusión debe pararse inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no puede excluirse totalmente la posibilidad de aparición de enfermedades debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto hace referencia también a los patógenos de naturaleza desconocida.

Para reducir el riesgo de transmisión de estos agentes, se lleva a cabo una selección de donantes y donaciones mediante medidas adecuadas y se incluyen procedimientos de eliminación y/o inactivación en el proceso de producción.

Interacciones: Hasta la fecha no se conocen interacciones de la albúmina humana con otros productos.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Cuando la albúmina se utiliza en terapia de reposición, la dosis necesaria varía en función de los parámetros circulatorios. El valor mínimo para la presión osmótica coloidal es de 20 mmHg (2,7 kPa). Si la albúmina humana se administra para corregir los niveles de albúmina en plasma, la dosis en gramos necesaria se calcula según la fórmula siguiente:

$[\text{Proteínas totales necesarias (g/l)} - \text{proteínas totales actuales (g/l)}] \times \text{volumen plasmático (l)} \times 2.$

El volumen plasmático fisiológico es aproximadamente de 0,04 l/kg peso corporal.

Como la fórmula es sólo aproximada se recomienda llevar a cabo la monitorización de la concentración proteica.

Cuando sean necesarios volúmenes de reposición elevados o cuando el hematocrito sea inferior al 30%.

#### Uso pediátrico:

En niños, debe tenerse en cuenta el hecho que el volumen plasmático fisiológico depende de la edad.

Vía de Administración: Infusión intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica



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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario.
- Inserto radicado bajo el número de la referencia

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

#### Indicaciones:

- Tratamiento del shock secundario a quemaduras, traumatismos, aplastamientos, etc.
- Quemaduras.
- Pancreatitis aguda hemorrágica.
- Colapso tóxico. Síndrome toxi-infeccioso.
- Traumatismo cerebral y edema cerebral.
- Cirrosis hepática, síndrome nefrótico e hipoalbuminemia crónica.
- Distrofia del lactante, shock y colapso.
- Hipoalbuminemia del prematuro y del recién nacido.
- Hipoproteinemia.
- Hiperbilirrubinemia neonatal, administrándose aislada o conjuntamente con la exsanguinotransfusión.

#### Contraindicaciones:

- Historia de reacción alérgica a los preparados de albúmina.
- Reacción alérgica a esta preparación.
- Todas aquellas condiciones en las que la hipervolemia y sus consecuencias (Ej.: incremento del volumen sistólico, presión sanguínea elevada) o la hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente.

Ejemplos de estas condiciones son:

- Insuficiencia cardiaca descompensada

- Hipertensión
  - Varices esofágicas
  - Edema pulmonar
  - Diatesis hemorrágica
  - Anuria renal y post-renal
  - Anemia severa
- Deshidratación (excepto si se administra una cantidad suficiente de fluido de forma simultánea).

#### Precauciones y Advertencias:

En caso de aparecer reacciones alérgicas, deberá pararse inmediatamente la infusión. Si persiste la reacción alérgica, se recomienda un tratamiento adecuado. En reacciones anafilácticas, el tratamiento debe seguir las líneas de la terapia actual de shock.

El efecto osmótico-coloidal de la albúmina humana al 20% es aproximadamente cuatro veces el del plasma sanguíneo. Por ello, cuando se administren concentrados de albúmina, deben tomarse medidas para asegurar la adecuada hidratación del paciente. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para evitar sobrecarga circulatoria e hiperhidratación.

Si el volumen necesario de albúmina humana 20% excede los 200 ml, se deben administrar soluciones adicionales de electrolitos para mantener el balance de fluidos normal. Alternativamente la terapia debe continuar con albúmina 5%.

Si deben reponerse grandes volúmenes es necesario realizar controles de la coagulación y el hematocrito. Debe procurarse asegurar una adecuada sustitución de otros constituyentes de la sangre (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y hematíes). Si el hematocrito desciende por debajo del 30% deben administrarse concentrados de hematíes para mantener la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre.

**Reacciones adversas:** Los efectos secundarios tras la infusión de albúmina humana son raros. Reacciones leves tales como enrojecimiento, urticaria, fiebre, náuseas, ceden normalmente de forma rápida cuando disminuye la velocidad de infusión o cuando ésta se suspende.

En casos aislados aparecen reacciones anafilácticas que pueden llegar a producir shock. En estos casos, la infusión debe pararse inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no puede excluirse totalmente la posibilidad de aparición de enfermedades debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto hace referencia también a los patógenos de naturaleza desconocida.

Para reducir el riesgo de transmisión de estos agentes, se lleva a cabo una selección de donantes y donaciones mediante medidas adecuadas y se incluyen procedimientos de eliminación y/o inactivación en el proceso de producción.

Interacciones: Hasta la fecha no se conocen interacciones de la albúmina humana con otros productos.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Cuando la albúmina se utiliza en terapia de reposición, la dosis necesaria varía en función de los parámetros circulatorios. El valor mínimo para la presión osmótica coloidal es de 20 mmHg (2,7 kPa). Si la albúmina humana se administra para corregir los niveles de albúmina en plasma, la dosis en gramos necesaria se calcula según la fórmula siguiente:

[Proteínas totales necesarias (g/l) - proteínas totales actuales (g/l)] x volumen plasmático (l) x 2.

El volumen plasmático fisiológico es aproximadamente de 0,04 l/kg peso corporal.

Como la fórmula es sólo aproximada se recomienda llevar a cabo la monitorización de la concentración proteica.

Cuando sean necesarios volúmenes de reposición elevados o cuando el hematocrito sea inferior al 30%.

#### Uso pediátrico:

En niños, debe tenerse en cuenta el hecho que el volumen plasmático fisiológico depende de la edad.

Vía de Administración: Infusión intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2016025065 para el producto de la referencia.

### 3.1.3.3. STREPTONASE 750.000 UI STREPTONASE 1.500.000 UI

Expediente : 19963213/19963211  
 Radicado : 2015113736  
 Fecha : 02/03/2016  
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S  
 Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

#### Composición:

Cada frasco-ampolla de 750.000 U.I. contiene:  
 Estreptoquinasa 750.000 UI

Cada frasco ampolla de 1.500.000 U.I. contiene:  
 Estreptoquinasa 1.500.000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de trombosis venosas, tromboembolismo pulmonar agudo masivo, oclusiones agudas arteriales por embolismo o trombosis.

Contraindicaciones: Hipertensión severa, defectos en la coagulación, diabetes hemorrágica, trauma o cirugía reciente, seis primeros meses de embarazo, infección streptococcica o endocarditis bacterial sub-aguda, periodo menstrual, retinopatía diabética.

#### Precauciones y Advertencias:

##### Advertencias:

Este medicamento debe ser administrado con orientación y supervisión del médico con experiencia en tratamientos intensivos y solamente debe ser empleado en pacientes hospitalizados. Se debe evaluar el riesgo del tratamiento en los siguientes casos:

- Cualquier estado en que el sangrado representa un riesgo para la persona, o sea de difícil seguimiento como, por ejemplo, sangrados intestinales recientes, operaciones recientes, aborto, parto reciente, sangrado del sistema urinario y genital, sangrado en los ojos;
- Enfermedades pulmonares, diabetes mellitus, embarazo;
- En pacientes con trombosis venosa profunda, tratados por más de 14 días, en pacientes con infarto, tratados por más de 12 horas no se puede esperar respuesta en

el tratamiento debido al riesgo del aumento de la resistencia a la estreptoquinasa, el uso del medicamento puede que no sea efectivo si es administrado en un plazo superior a 5 días de la primera administración;

- Puede también ocurrir un efecto reducido en pacientes con infecciones como faringitis, fiebre reumática aguda e inflamación aguda de los riñones.

Principales cuidados para el uso concomitante con otros medicamentos:

En general, Streptonase® no debe ser utilizado en pacientes que estén siendo tratados con los siguientes medicamentos:

- Alopurinol;
- Esteroides anabolizantes;
- Androgénicos;
- Hormonas de tiroides;
- Derivados del ácido propiónico;
- Fenilbutazona, indometacina;
- Tetraciclinas;
- Ácido valpróico;
- Tiouracil y
- Sulfonamidas.

Reacciones adversas:

- Hemorragias: pueden ser precipitadas, principalmente en lesiones locales. Si ocurren estas hemorragias, deben tomarse medidas necesarias para controlar la hemorragia. La interrupción prematura de la terapia no es necesaria en estos casos.

-Fueron reportadas hemorragias internas graves que envuelven lesiones gastrointestinales, hepáticas, genitourinarias, retro-peritoneales, ruptura esplénica y casos aislados de hemorragia intra-craniana con complicaciones (pudiendo presentar resultado fatal). Durante el tratamiento de infarto agudo de miocardio puede ocurrir en casos aislados, hemorragias en el pericardio, incluso ruptura miocárdica. En las complicaciones hemorrágicas serias puede ser administrado un inhibidor de proteínas, por ejemplo la aprotinina, en las dosis: inicial 500.000 U.I.C. por hora, o si es necesario, hasta 1.000.000 U.I.C. acompañada de 50.000 U.I.C. por hora hasta detener la hemorragia.

En seguida, se recomienda una combinación con anti-fibrinolíticos sintéticos.

- Reacciones alérgicas: pueden ocurrir reacciones inmediatas – Reacciones alérgicas-anafilácticas y anafilatóides, respectivamente con eritema, rubor, urticaria, así como dispnea y bronco-espasmo. Exantema generalizado puede ser generalmente tratado con corticosteroides por vía intravenosa, reacciones tardías: En casos aislados, enfermedad del suero, artritis, vasculitis, nefritis y síntomas neuro-alérgicos (polineuropatía, por ejemplo síndrome de Guillain-Barré) fueron relatadas en coincidencia temporal de la administración de estreptoquinasa. En caso de que ocurra una reacción alérgica, la infusión debe ser discontinuada y el tratamiento con corticosteroides, anti-histamínicos y, caso sea necesario, adrenalina debe ser

administrada. Después de que los síntomas desaparezcan, el tratamiento con Streptonase® o fibrinolíticos homólogos puede ser continuado. Para el tratamiento de choque anafiláctico, se debe inyectar inmediatamente adrenalina por vía intravenosa lentamente, y adicionalmente altas dosis de corticosteroides por inyección, restaurar el volumen y oxigenar.

- Otras reacciones: se puede observar en el principio del tratamiento queda en la presión arterial, taquicardia o bradicardia, cefaleas o dolor en las espaldas, disturbios gastrointestinales, dolor muscular, escalofríos y aumento de la temperatura, astenia, mal-estar, elevaciones transitorias de las transaminasas séricas, edema pulmonar.

Interacciones:

No se recomienda una dosis de estreptoquinasa en combinación con heparina, debido a que dosis concomitantes de estas drogas pueden causar hemorragias. Drogas que afecten la función plaquetaria, como preparaciones con ácido salicílico, pirazolona o derivados de indol, no deben ser administrados conjuntamente con estreptoquinasa debido al aumento del riesgo de hemorragias.

Dosificación y Grupo Etario:

Infarto agudo de miocardio: 1.500.000 U.I. de estreptoquinasa dentro de una hora, después de la aparición de los síntomas. Se puede asociar al ácido acetilsalicílico 160 mg por día durante un mes.

Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar: empiece el tratamiento lo más rápido posible, pues su eficacia es cuestionable cuando se empieza el tratamiento 14 días después de la aparición de los síntomas.

Trombólisis a largo plazo: empiece con 250.000 U.I.

Trombólisis a corto plazo: 1.500.000 U.I. de estreptoquinasa por hora.

Trombólisis local: Aplicación intra-arterial, con dosis en bolo de 1000 a 2000 U.I. de estreptoquinasa en intervalos de 3 a 5 minutos. No exceda 120.000 U.I.

Vía de Administración: Intravenosa, intracoronaria o intraarterial

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000580, generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.5., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica y con el proceso de renovación del Registro Sanitario para los productos de la referencia.

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

### 3.1.3.4. ENOXALOW

Expediente : 20007984  
 Radicado : 2015113723  
 Fecha : 02/03/2016  
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S  
 Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición:

Cada Jeringa prellenada contiene:

	Enoxalow 20mg/0,2mL	Enoxalow 40mg/0,4mL	Enoxalow 60mg/0,6mL	Enoxalow 80mg/0,8mg
Enoxaparina sódica	20mg	40mg	60mg	80mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda ya establecida con o sin embolia pulmonar;
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas, asociadas a cirugía ortopédica o a cirugía general
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas en cama debido a enfermedades agudas, incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves y enfermedades reumáticas.
- Prevención de la coagulación del circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis en pacientes renales crónicos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica;
- Endocarditis bacteriana aguda o pacientes portadores de endocarditis y prótesis valvular;
- Alteraciones graves de la hemostasis;
- Lesiones orgánicas que lleven al sangrado;

- Trombocitopenia en pacientes con prueba de agregación positiva in vitro en la presencia de enoxaparina;
- Úlcera gastroduodenal activa;
- Accidente cerebrovascular reciente, con excepción de la existencia de embolización sistémica;
- Asociación con agentes antiplaquetarios (ticlopidina, salicilatos, dipiridamol) y antiinflamatorios no hormonales.

#### Precauciones y Advertencias:

#### Advertencias:

La enoxaparina sódica no se debe administrar por vía intramuscular.

Así como ocurre con otros anticoagulantes, puede ocurrir sangrado con el uso de enoxaparina sódica.

En pacientes con bajo peso (mujeres <45kg y hombres <57kg) el uso de la enoxaparina sódica, sin que la dosis profiláctica haya sido ajustada de acuerdo al peso, puede resultar en mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se aconseja realizar control clínico.

Insuficiencia de los riñones: en pacientes con insuficiencia renal severa, el ajuste de la dosis es recomendado.

Insuficiencia del hígado: debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cuidado en pacientes con insuficiencia del hígado.

#### Precauciones:

La enoxaparina sódica debe ser usada con cuidado en pacientes con alto riesgo de hemorragia mencionada a continuación: antecedentes de úlcera del estómago o del duodeno; mal funcionamiento del hígado; derrame reciente; presión arterial muy elevada, no controlada y sin tratamiento; pacientes diabéticos con problemas en los ojos; pacientes que hicieron operación reciente de ojos y de los nervios.

Ante la ocurrencia de sangrado, el origen de éste debe ser investigado y el tratamiento adecuado debe ser instituido.

Puede ocurrir trombocitopenia, en general entre el 5° y 21° día después del inicio del tratamiento. Se debe por lo tanto, realizar el recuento plaquetario antes del inicio y regularmente durante el tratamiento con enoxaparina sódica. Si el valor del recuento plaquetario cae entre 30 y 50%, el tratamiento debe ser suspendido. Así como con otros anticoagulantes, se han relatado casos de hematoma intra-espinal con el uso de enoxaparina sódica junto con anestesia espinal/peridural, que puede resultar en parálisis prolongada permanente. Esos eventos son raros con el uso de dosis de hasta 40mg/día de enoxaparina sódica. En dosis superiores el riesgo esta aumentado, bien



como en casos de uso concurrente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, uso de catéter epidural postoperatorio, traumatismos o punciones espinales repetidas.

El uso de Enoxalow® así como de otras enoxaparinas sódicas no fue adecuadamente estudiado para casos de trombopprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Han sido relatados casos aislados de trombosis con prótesis valvulares cardíacas en pacientes con prótesis mecánicas valvulares que recibieron enoxaparina para trombopprofilaxis. Algunos de estos casos fueron en gestantes en las que la trombosis resultó en óbitos materno y fetal. Gestantes con prótesis mecánicas valvulares cardíacas pueden presentar mayor riesgo para tromboembolismo.

La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extremo cuidado en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por la heparina, con o sin trombosis. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede persistir por varios años. En caso de sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, las pruebas in vivo de agregación plaquetaria tienen valor predictivo limitado. La decisión del uso de enoxaparina sódica en dichos casos debe ser tomada por un especialista.

Reacciones adversas:

- Hemorragia: a ejemplo de lo que puede ocurrir con otros anticoagulantes puede surgir sangrado en la presencia de factores de riesgo asociados como por ejemplo, lesiones orgánicas que pueden llevar al sangrado, procedimientos quirúrgicos, la utilización concomitante de determinados medicamentos. Se debe investigar el origen del sangrado y adoptar el tratamiento adecuado. Sangrados intensos vienen siendo descritos, incluso retroperitoneal e intracraneal, algunos de los cuales fatales. También se han relatado hematomas intra-espinales con el uso de la enoxaparina sódica y anestesia espinal/ epidural o punción espinal. Estas reacciones pueden provocar varios grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis por tiempo prolongado o permanente.

- Trombocitopenia: han sido descritos casos de trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de tratamiento, así como casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis. En algunos casos, ocurrió complicación de la trombosis con infarto o isquemia de extremidad.

- Reacciones locales: dolor, hematoma, irritación local después de la administración subcutánea. En raras ocasiones se han relatado casos de aparición de nódulos inflamatorios endurecidos. En general, estos desaparecieron después de algunos días y no obligaron a la suspensión del tratamiento.

También fue rara la ocurrencia de necrosis cutánea en el local de aplicación de heparina y de heparina de bajo peso molecular. Esta reacción es, generalmente, precedida por púrpura o placas eritematosas.

- Otras reacciones: a pesar de raras, han sido descritas reacciones alérgicas cutáneas (erupción bullosa) y reacciones anafilactoides. También se han relatado elevaciones asintomáticas y reversibles, afectación de los recuentos plaquetarios y en los niveles de enzimas hepáticas.

#### Interacciones:

Se recomienda la interrupción del uso de medicamentos que afecten la hemostasis antes del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica, a menos que su uso sea estrictamente indicado, tales como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y otros AINEs, incluyendo el ceterolaco;
  - Dextrano 40, ticlopidina y clopidrogel;
  - Glicocorticoides sistémicos;
  - Agentes trombolíticos y anticoagulantes;
  - Otros agentes antiplaquetarios, incluyendo los antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa.
- En caso de indicación del uso de cualquier una de estas asociaciones, se debe utilizar Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) bajo monitoreo clínico y de laboratorio apropiado.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Dosificación:

##### Adultos

1. Profilaxis de la trombosis venosa profunda y recaídas y en la profilaxis de la tromboembolia pulmonar.

La posología de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) se determina por la predisposición individual a ocurrir la tromboembolia venosa en situaciones desencadenantes tales como cirugía, inmovilización prolongada y trauma, entre otras. De este modo, se consideran en riesgo moderado los individuos que presenten los siguientes factores de predisposición: edad superior a 40 años, obesidad, várices de los miembros inferiores, neoplasia distal, enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, estrogenoterapia, puerperio, infecciones sistémicas, entre otros. Se consideran en alto riesgo los individuos con antecedentes de tromboembolia venosa previa, neoplasia abdominal o pélvica, cirugía ortopédica mayor de los miembros inferiores, entre otros.

##### Administración por vía subcutánea

##### Pacientes quirúrgicos:

- En pacientes que presenten riesgo moderado de tromboembolia (por ejemplo: cirugía abdominal), la profilaxis se obtiene con la dosis recomendada de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) 20 mg una vez al día por vía subcutánea. En la cirugía general, la primera inyección debe administrarse 2 horas antes de la intervención quirúrgica.
- En pacientes con alto riesgo de tromboembolia (por ejemplo: cirugía ortopédica), la profilaxis de la tromboembolia se obtiene con sólo una inyección diaria subcutánea de

Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) 40 mg (0,4 ml - correspondiente a 4.000 U.I. anti-Xa). La primera inyección debe aplicarse 12 horas antes de la intervención.

La duración del tratamiento depende de la persistencia del riesgo tromboembólico, en general, hasta la deambulación del paciente (como promedio, de 7 a 10 días después de la intervención). Puede ser apropiada una duración de tratamiento más prolongada en algunos pacientes y éste debe continuarse mientras haya riesgo de tromboembolia venosa y hasta la deambulación del paciente.

Se ha comprobado que la administración única diaria de 40 mg de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) por 3 semanas además de la profilaxis inicial (en general, después del alta hospitalaria) ha sido beneficiosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica.

Pacientes clínicos:

La dosis recomendada para pacientes clínicos es de 40 mg de enoxaparina sódica, una vez al día, administrados por vía subcutánea. La duración del tratamiento debe ser de, por lo menos, 6 días, y debe continuarse hasta la deambulación total del paciente, por un período máximo de 14 días.

## 2. Prevención de la coagulación del circuito extracorpóreo durante la hemodiálisis

Administración por vía intravenosa:

La dosis recomendada es de 1 mg/Kg de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) inyectada en la línea arterial del circuito, al inicio de la sesión de hemodiálisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para una sesión con duración de 4 horas. En el caso de aparición de anillos de fibrina o de una sesión más larga que lo normal debe administrarse una dosis complementaria de 0,5 a 1,0 mg/Kg de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica). En pacientes con alto riesgo hemorrágico, la dosis debe reducirse a 0,5 mg/Kg cuando el acceso vascular sea doble o a 0,75 mg/Kg cuando el acceso vascular sea simple.

## 3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda

La posología de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) recomendada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda es de 1,5 mg/kg, una vez al día o 1 mg/kg, dos veces al día, administrados por vía subcutánea. Para pacientes con tromboembolia complicada, se recomienda la dosis de 1 mg/kg, dos veces al día.

La enoxaparina sódica es prescrita generalmente por un período medio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) debe mantenerse hasta el inicio del efecto terapéutico del anticoagulante oral, medido a través del tiempo de protrombina o del INR (de 2 a 3).

Poblaciones Especiales:

Ancianos:

No es necesario realizar un ajuste posológico en ancianos, a no ser que haya perjuicio de la función renal.

### Niños:

Aún no se han establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

### Insuficiencia renal:

Insuficiencia renal grave: es necesario realizar un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), de acuerdo con las siguientes tablas, ya que la exposición a la enoxaparina sódica está significativamente aumentada en esta población.

Para uso terapéutico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
1 mg/kg, dos veces al día	1 mg/kg una vez al día
1,5 mg/kg una vez al día	1 mg/kg una vez al día

Para uso profiláctico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
40 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día
20 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día

Estos ajustes posológicos no se aplican en la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve y moderada: aunque no se recomienda realizar ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min), es aconsejable llevar a cabo una vigilancia clínica cuidadosa.

### Insuficiencia hepática:

Debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cautela en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de Administración: IV/SC

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado preseta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000579 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario

-Inserto versión 7000183-03

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

### 3.1.3.5. ENOXPAR® INYECTABLE

Expediente : 20099025  
 Radicado : 2015123605  
 Fecha : 01/03/2016  
 Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.  
 Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 0.2 mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica equivalente a 2000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.4 mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica equivalente a 4000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.6 mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica equivalente a 6000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.8 mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica equivalente a 8000 U.I (10%)

Forma farmacéutica: Solucion inyectable

Indicaciones: Anticoagulante usado en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardiaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de

bajo peso molecular, hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso ECV hemorrágico reciente.

#### Precauciones y Advertencias:

No administré el fármaco por vía intramuscular.

El uso intravascular está indicado solamente en hemodiálisis. Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

- **General:** Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no deben ser intercambiadas unidad por unidad, ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en farmacocinética y actividades biológicas asociadas (ej. Actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar atención especial y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.
- **Hemorragias:** Al igual que con otros anticoagulantes, el sangrado puede ocurrir en cualquier sitio. Si el sangrado ocurre, el origen de la hemorragia deberá ser investigado e instituido el tratamiento apropiado. Debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como hemostasis alterada antecedentes de úlcera péptica, evento cerebrovascular isquémico reciente, hipertensión arterial severa no controlada, retinopatía diabética neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente, uso concomitante con medicamentos que alteren la hemostasis, antecedente de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis, en procedimientos de revascularización coronaria por vía percutánea.
- **Hemorragias en ancianos:** Los ancianos pueden estar expuestos a mayor riesgo de complicaciones por sangrado, con rangos de dosis terapéuticas. Realizar un cuidadoso control clínico.
- **Pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas:** Se han reportado casos aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.
- **Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento en el riesgo de sangrado. En caso de deterioro renal severo, (depuración de creatinina < 30 mL/min) es recomendable ajustar la dosis en los rangos de dosificación terapéutica y profiláctica. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50

mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

- **Peso corporal:** En mujeres de bajo peso (<45Kg) y hombres de bajo peso (<57 Kg) se recomienda un estricto monitoreo clínico.
- **Trombocitopenia inducida por heparina: Monitoreo de plaquetas:** La enoxaparina sódica debe ser usada con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparinas. Se recomienda efectuar el conteo de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el conteo de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.
- **Pruebas de laboratorio:** A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación activado). Los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.
- **Anestesia espinal y/o epidural:** Al igual que con otros anticoagulantes, se han reportado casos de hematoma espinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasis, tales como los AINEs. El riesgo parece incrementarse también por la punción espinal repetida o traumática. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/ analgesia epidural o espinal debe ser considerado el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día ó 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural/ espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (debilidad o disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.

- Procedimiento de resvascularización coronaria percutánea: Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el catéter para el acceso vascular debe permanecer en el sitio por 6 a 8 horas luego de una dosis subcutánea de enoxaparina sódica. La siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas luego de la remoción del catéter. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.
- Embarazo y lactancia: Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, éste medicamento no debe ser administrado durante el embarazo ni lactancia a menos que el médico lo indique. Como precaución, debe recomendárseles a las madres, evitar la lactancia mientras estén recibiendo enoxaparina sódica.
- Otros: El riesgo beneficio debe ser considerado cuando existan los siguientes problemas: parto reciente, pericarditis ó derrame pericárdico, deterioro de la función hepática.

#### Reacciones adversas:

- Hemorragia: Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis. Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.
- Trombocitopenia: Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.
- Reacciones locales: Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.
- Otras: Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. Incluyendo reacciones anafilactoideas. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos



asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.

- Reacciones que requieren atención médica: Incidencia menos frecuente: Complicaciones hemorrágicas (incluyendo sangre en orina, deposiciones sanguinolentas o melena), hemorragia gingival, hemoptisis, equimosis, hematoma, anemia hipocrómica, hemorragia nasal, sangrado persistente o drenaje de membranas mucosas en heridas quirúrgicas, sensación de falta de aire, confusión, fiebre, edema periférico, trombocitopenia (que puede causar gangrena) infarto de órganos, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Incidencia rara: Angioedema, toxicidad cardiovascular, hematoma espinal o epidural, rash o urticaria.

- Reacciones que requieren atención médica sólo si continúan o son muy molestas: Incidencia menos frecuente o rara: Incremento del sangrado menstrual, irritación, dolor o enrojecimiento en el sitio de la inyección, náuseas, vómitos.

Interacciones: No mezclar con otros productos

Dosificación y Grupo Etario:

- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica de origen venoso, en particular cuando puede estar asociada con cirugía general y ortopédica: En pacientes con un riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o de 40 mg una vez al día mediante inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección debe ser administrada 2 horas antes del procedimiento quirúrgico

- En cirugía ortopédica.

Inicial: En pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada mediante inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada 12 a 24 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente es prescrito para un período de 7 a 10 días. En algunos pacientes puede ser apropiada una duración mayor del tratamiento y la aplicación de enoxaparina sódica debe continuarse por tanto tiempo como lo indique el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. La terapia continua con

40 mg una vez al día durante 3 semanas posteriores a la terapia inicial ha comprobado ser benéfica en la cirugía ortopédica.

- Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día, vía subcutánea. El tratamiento con la

enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

- Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: La enoxaparina sódica puede ser administrada por vía subcutánea ya sea como una inyección única de 1.5 mg/kg o como inyecciones dos veces al día de 1 mg/kg. En los pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1 mg/kg administrada dos veces al día. El tratamiento con la enoxaparina sódica es usualmente prescrito para un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con la enoxaparina sódica debe continuarse hasta que sea alcanzado un efecto anticoagulante terapéutico (Razón Internacional de Normalización (INR) de 2 a 3).

- Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q: 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

- Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica. Para los pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis debe reducirse a 0.5 mg/kg para doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una Sesión de 4 horas, sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo normal, debe administrarse una dosis adicional de 0.5 a 1 mg/kg.

- Insuficiencia renal: Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina  $\leq$  30 mL/min), en caso de dosis terapéutica se disminuye de 1 mg/kg cada 12 horas a 1 mg/kg una vez al día o 1.5 mg/kg una vez al día a 1 mg/kg una vez al día y para la dosis profiláctica se reduce de 40 mg/día a 20 mg/día, ya que la exposición de enoxaparina sódica ésta incrementada significativamente en este grupo de pacientes.

- Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Vía de Administración: Solucion inyectable

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000750 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.15., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto radicado bajo el número de la referencia

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

### 3.1.3.6. OFTINAL

Expediente : 20106504  
 Radicado : 2016029193  
 Fecha : 07/03/2016  
 Interesado : Laboratorio Lafranco S.A.S  
 Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada vial contiene 0.23 mL de la solución, equivalentes a 2.3 mg de ranibizumab (10 mg / mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección intravitrea

Indicaciones: Oftinal está indicado para el tratamiento de las siguientes entidades:

- Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa)
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD)
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVCR) de tipo no isquémico.

Tratamiento de la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Contraindicaciones: Oftinal está contraindicado en pacientes con antecedente conocido o sospechado de alergia a Ranibizumab, o a cualquier otro componente del producto. También está contraindicado en pacientes con diagnóstico confirmado o presuntivo de infecciones oculares o perioculares. Tampoco se debe usar en pacientes con inflamaciones oculares activas.

### Precauciones y Advertencias:

- Antes de la administración de Oftinal se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.
- Las inyecciones intravítreas se han asociado con endooftalmítis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Por ello se deben emplear adecuadamente las técnicas asépticas de inyección. Siempre se debe vigilar al paciente tratado con Oftinal, durante la semana posterior al tratamiento, con el fin de instaurar un manejo adecuado y oportuno en caso de infección. Igualmente, se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endooftalmítis o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.
- Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular, durante los primeros sesenta (60) minutos después de aplicado el tratamiento con Ranibizumab. También se han descrito aumentos sostenidos de la presión intraocular. Por estas razones siempre se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y en los casos en que proceda, se administre el tratamiento pertinente.
- Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La frecuencia de accidentes cerebrovasculares ha sido numéricamente superior entre los pacientes que han sido tratados con 0.5 mg de Ranibizumab, en comparación con aquellos que han recibido dosificaciones de 0.3 mg del mismo principio activo o en los controles, pero con valores cuyas diferencias no han sido significativas. En los pacientes con factores de riesgo para desarrollar un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Oftinal es adecuado y si los beneficios previstos justifican los riesgos.
- Oftinal no se debe administrar en forma concomitante con otros medicamentos clasificados como Anti-VEGF.
- El tratamiento bilateral con Ranibizumab, incluyendo aquel que se hace en el mismo día, hasta la fecha no ha demostrado que se asocie a un incremento en la incidencia de reacciones adversas sistémicas.
- Oftinal es un medicamento biotecnológico, es decir una proteína con actividad terapéutica. Como todas las proteínas terapéuticas, Oftinal tiene capacidad inmunogénica. Dado que en sujetos con EMD existe un potencial para una

exposición sistémica incrementada, no puede excluirse un mayor riesgo para desarrollar hipersensibilidad en esta población de pacientes. También se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.

- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con infecciones sistémicas activas.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con trastornos oculares concurrentes, tales como desprendimiento de la retina o agujeros maculares.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, por las características farmacológicas de Ranibizumab, este tipo de población no requiere ninguna consideración especial durante el tiempo de tratamiento.
- Pacientes con edad avanzada o insuficiencia renal, no requieren ningún tipo de ajuste de la dosis de Ranibizumab.
- Hasta la fecha no se ha establecido la eficacia y seguridad de Ranibizumab en población infantil y adolescente menor de 18 años.
- Hasta la fecha, la experiencia de tratamiento con Ranibizumab de pacientes con episodios anteriores de OVR, así como la derivada del manejo de la ORVR y la OCVR de tipo isquémico es limitada. No se recomienda el tratamiento con Oftinal en pacientes con OVR que presenten signos clínicos de pérdida isquémica e irreversible de la función visual.
- Oftinal no debe usarse en el embarazo, a menos que según el criterio médico, los beneficios potenciales superen ampliamente los riesgos inherentes al tratamiento y los potenciales para el feto. A la fecha no existe evidencia del efecto que puede tener la exposición a Ranibizumab durante el embarazo. Los estudios en modelos animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el desarrollo del embrión o el feto. En aquellas mujeres que deseen quedar en embarazo y hayan recibido tratamiento con Oftinal, se recomienda un intervalo no menor a tres meses, entre la última dosis de Oftinal y el inicio de la búsqueda de concepción. Se recomienda que las mujeres en edad fértil usen un método anticonceptivo eficaz, durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.

- Hasta la fecha no existen datos acerca de la excreción de Ranibizumab en la leche materna. No se recomienda el uso de Oftinal durante la lactancia.
- Después del tratamiento con Ranibizumab, los pacientes pueden presentar trastornos visuales transitorios que sin embargo, pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No se recomienda el reinicio de este tipo de actividades, mientras los trastornos visuales transitorios secundarios al medicamento se hallen presentes.
- El tratamiento con Oftinal deberá aplazarse y no reanudarse antes del siguiente tratamiento programado, si se llegase a presentar cualesquiera de las siguientes condiciones: a) Una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de  $\geq 30$  letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual; b) una presión intraocular de  $\geq 30$  mmHg; c) una rotura retiniana; d) una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea o si el tamaño de la hemorragia es  $\geq 50\%$  del área total de la lesión; e) cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.

El tratamiento con Oftinal deberá interrumpirse en pacientes con desprendimiento regmatógeno de la retina o agujeros maculares estadio 3 o 4.

#### Reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas que se pueden presentar tras la administración de Ranibizumab han estado relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea, siendo las más frecuentemente reportadas el dolor ocular, la hiperemia ocular, el aumento de la presión intraocular, la vitritis, el desprendimiento del vítreo, la hemorragia retiniana, la alteración visual, la presencia de partículas flotantes en el vítreo, la hemorragia conjuntival, la irritación ocular, la sensación de cuerpo extraño en los ojos, el aumento del lagrimeo, la blefaritis, el ojo seco y el prurito ocular.

Otras reacciones adversas no oculares que eventualmente se pueden observar en forma frecuente son cefalea, nasofaringitis y artralgia.

De acuerdo a la frecuencia, el siguiente es el listado de reacciones adversas que se pueden asociar al uso de Ranibizumab:

- Muy frecuentes ( $> 1/10$ ): Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, trastorno visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, sequedad ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, aumento de la presión intraocular, nasofaringitis, cefalea y artralgias.

b. Frecuentes ( $> 1/100 < 1/10$ ): Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, descenso de la agudeza visual, hemorragias vítreas, trastornos del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la capsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el punto de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsias, fotofobia, molestias oculares, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival, accidente cerebrovascular, infección urinaria, anemia, ansiedad, tos, náuseas y reacciones de hipersensibilidad manifiestas por erupción o eritema cutáneos, prurito o urticaria.

Poco frecuentes ( $> 1/1000 < 1/100$ ): Ceguera, endooftalmítis, hipopión, hipema, queratopatía, sinequias iridianas, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor o irritación en el punto de inyección, sensación anormal en el ojo e irritación palpebral.

Interacciones:

A la fecha, no existen datos acerca de la interacción farmacológica de Ranibizumab con otros medicamentos.

En ensayos clínicos con pacientes con Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Ranibizumab se ha utilizado como tratamiento concomitante a terapia fotodinámica con Verteporfina.

Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

El vial de Oftinal es para un único uso. La dosis recomendada de Oftinal es de 0.5 mg, equivalentes a 0.05 mL de la solución, administrados como una única inyección intravítrea. El intervalo entre dosificaciones subsecuentes no debe ser menor a cuatro (4) semanas.

La posología recomendada de Oftinal según la indicación terapéutica es la siguiente:

1. Disfunción visual debida a Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Edema macular diabético (EMD) y/o Edema macular secundario a Oclusión de la vena central de la Retina (OVCR)
  - La agudeza visual del paciente, se debe evaluar periódicamente con una frecuencia mensual.
  - El tratamiento con Oftinal se administra una (1) vez al mes; el tratamiento se debe mantener hasta que el paciente alcance su máxima agudeza visual; la máxima agudeza visual será confirmada mediante la obtención de un valor estable en tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas que se hayan realizado durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.
  - En pacientes que ya hubieran alcanzado su máxima agudeza visual, el tratamiento con Oftinal se deberá reiniciar con periodicidad mensual, si se comprueba pérdida de la agudeza visual; este nuevo esquema de manejo se debe mantener, hasta confirmar la estabilidad de los valores de la agudeza visual, durante tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas.
  - Terapia combinada con fotocoagulación con láser: Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.
  - Tratamiento combinado con Terapia fotodinámica con Verteporfina: Ranibizumab se ha utilizado junto con Verteporfina en ensayos clínicos controlados para el manejo de la Degeneración macular asociada a la edad, sin que se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento conjunto, en comparación con Ranibizumab administrado como monoterapia.
2. Disfunción visual debida a neovascularización coroidea secundaria a Miopía patológica
  - La frecuencia y periodicidad del tratamiento, será determinada por el médico tratante de acuerdo al cuadro clínico del paciente.



- El tratamiento con Oftinal se debe iniciar con una sola inyección. El tratamiento se prolongará, si se evidencian signos de actividad de la enfermedad durante el tiempo de seguimiento.

Grupo etareo:

Hombres y mujeres mayores de 18 años.

Vía de Administración: Solución para inyección intravitrea

Forma de administración

1. La frecuencia de administración de OFTINAL es de una (1) vez al mes. El intervalo entre una y otra aplicación del medicamento, no debe ser inferior a cuatro (4) semanas.
2. La administración de OFTINAL, debe ser llevada a cabo por un médico especialista en Oftalmología calificado, mediante técnicas de aplicación asépticas que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes, campos quirúrgicos y blefaróstato estériles. Se debe evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda- previo a la inyección de OFTINAL-, la aplicación de un anestésico y un microbicida tópico de amplio espectro.

El paciente debe ser instruido en la administración de un medicamento oftálmico antimicrobiano, durante los tres días previos y durante los tres días posteriores a la aplicación de Oftinal.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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

### 3.1.3.7. COFACT

Expediente : 20097563

Radicado : 2015109390  
 Fecha : 07/03/2016  
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S.  
 Fabricante : Sanquin Blood Supply

Composición:

Ingredientes	Unidades	Cantidad
<u>Activos</u>		
Factor de Coagulación II	(U.I.)/mL	14-35
Factor de Coagulación VII	(U.I.)/mL	7-20
Factor de Coagulación IX	(U.I.)/mL	25
Factor de Coagulación X	(U.I.)/mL	14-35

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Presentaciones:

- Vial por 10 mL (Factor IX 250 UI)
- Vial por 20 mL (Factor IX 500 UI)

Indicaciones:

- Tratamiento de la hemorragia y profilaxis perioperatoria de la hemorragia en deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, así como la deficiencia causada por el tratamiento con antagonistas de vitamina K, o en caso de sobredosificación de antagonistas de vitamina K, cuando se requiere la corrección rápida de la deficiencia.

- Tratamiento de la hemorragia y profilaxis perioperatoria en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de coagulación dependientes de vitamina K, cuando el producto específico purificado factor de coagulación no esta disponible.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las Sustancias Activas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias: Debe buscarse el consejo de un especialista con experiencia en el manejo de los trastornos de la coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (por ejemplo, inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), Cofact sólo debe utilizarse cuando sea necesario, como hemorragia grave o cirugía de emergencia rápida o en corrección de los niveles del complejo de protrombina. En otros casos, la reducción de la dosis del antagonista de la vitamina K o la administración de vitamina K es generalmente suficiente.

Los pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K pueden tener un estado hipercoagulable subyacente y la infusión de complejo de protrombina humana puede exacerbar esto.

En la deficiencia congénita de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K, el producto del factor de coagulación específico debe ser utilizado cuando esté disponible.

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, la inyección / perfusión debe interrumpirse inmediatamente. En caso de shock, debe seguirse el tratamiento médico estándar para manejo del shock.

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, el cribado de las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, VHB, VHC y para el VHA sin envoltura virus. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a otros virus no envueltos tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo la anemia hemolítica).

La vacunación apropiada (hepatitis A y B) se debe considerar para los pacientes que reciben regularmente productos de complejos de protrombina derivados del plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que Cofact se administre a un paciente, el nombre y número de lote del producto se registren con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Existe el riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada, cuando los pacientes con deficiencia congénita o adquirida se tratan con complejo de protrombina

humana en particular con dosis repetidas. El riesgo puede ser mayor en el tratamiento de la deficiencia de factor VII aislado, ya que los otros factores de coagulación dependientes de la vitamina K, con vidas medias más prolongadas, se pueden acumular con niveles considerablemente más altos de lo normal.

Los pacientes a quienes se administra el complejo de protrombina humana deben ser observados de cerca para detectar signos o síntomas de coagulación intravascular o trombosis. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, el monitoreo cercano debe ser cuidadoso al administrar el complejo de protrombina humana a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pacientes con enfermedad hepática, pacientes postoperatorios, recién nacidos o pacientes en riesgo de eventos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento debe ser sopesado contra los riesgos de estas complicaciones.

No están disponibles los datos sobre el uso de Cofact en caso de hemorragia perinatal en el recién nacido debido a la deficiencia de vitamina K.

#### Sobredosificación:

El uso de altas dosis de productos de complejo de protrombina humana se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. Por lo tanto, en el caso de sobredosis, el riesgo de desarrollo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada es mayor.

#### Reacciones adversas:

##### Trastornos del sistema inmunológico:

La terapia de reemplazo rara vez puede conducir a la formación de anticuerpos circulantes que inhiban uno o más de los factores de complejo de protrombina humana. Si se produce tal inhibición, la condición se manifestará como una pobre respuesta clínica.

Las reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico han sido muy raramente observadas.

##### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

No se ha observado aumento de la temperatura del cuerpo.

##### Trastornos vasculares:

Hay riesgo de episodios tromboembólicos tras la administración de complejo de protrombina humana.

**Interacciones:** Los complejos de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K; no hay interacciones con otros medicamentos que sean conocidas.

**Dosificación y Grupo Etario:**

Sólo se dan a continuación pautas de dosificación generales. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación. La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la enfermedad, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

La cantidad y la frecuencia de administración deben ser calculadas sobre una base individual del paciente. Los intervalos de dosificación deben adaptarse a la diferente vida media en circulación de los diferentes factores de coagulación del complejo de protrombina. Los Requerimientos de dosis individuales sólo pueden ser identificados sobre la base de las determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos individuales de los factores de coagulación o en las pruebas globales de los niveles de complejo de protrombina (tiempo de protrombina, INR), y el seguimiento continuo de la situación clínica del paciente.

En caso de intervenciones de cirugía, es esencial una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de ensayos de coagulación (ensayos específicos de factores de la coagulación y / o pruebas globales para los niveles de complejo de protrombina).

**Dosificación para hemorragia y profilaxis perioperatoria de la hemorragia durante el tratamiento con antagonistas de vitamina K:**

La dosis dependerá de la INR antes del tratamiento, el INR objetivo y el peso corporal. En las siguientes tablas se dan dosis aproximadas necesarias para la corrección de INR en los diferentes niveles iniciales de INR.

Las tablas de dosis representan pautas de dosificación generales únicos que no pueden reemplazar la evaluación individual de la dosis para cada paciente individual y un estrecho seguimiento de INR y otros parámetros de coagulación durante la terapia (ver cuadro en resumen farmacológico).

Las dosis se calculan basándose en la concentración de factor IX en Cofact, debido a su vida media relativamente corta y bajo rendimiento después de la infusión, en comparación con los otros factores de coagulación en PCC. Se supone que una concentración media plasmática de factor IX  $\geq 30\%$  es suficiente para alcanzar un INR de  $2,1 \leq$  y  $\geq 60\%$  para alcanzar un INR de  $1,5 \leq$ . Las cantidades calculadas se redondean en múltiplos de 10 mL y se establece un límite superior de 60 o 100 ml en total (ver tablas anteriores). Los valores de INR objetivo son recomendados por la

Federación Holandesa de Servicios de Trombosis y son del mismo orden que las recomendaciones Inglesas y alemanas.

La corrección de la deficiencia de la hemostasia inducida por antagonistas de la vitamina K persiste durante aproximadamente 6-8 horas. Sin embargo, los efectos de la vitamina K, si se administra de forma simultánea, se consiguen por lo general dentro de 4-6 horas. Por lo tanto, no suele ser necesario un tratamiento repetido con complejo de protrombina humana cuando se ha administrado la vitamina K.

El seguimiento de INR durante el tratamiento es obligatorio, a medida que estas recomendaciones son empíricas y la recuperación y duración del efecto pueden variar.

Dosificación para la hemorragia y profilaxis perioperatoria en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de coagulación dependientes de vitamina K, cuando el producto específico purificado factor de coagulación no está disponible:

La dosis requerida calculada para el tratamiento se basa en el hallazgo empírico de que aproximadamente 1 UI de factor VII o factor IX por kg de peso corporal aumenta el factor de plasma VII o actividad IX, respectivamente, en 0,01 UI / ml, 1 UI de factor II o X por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor II o X en 0,02 y 0,017 UI / ml, respectivamente.

La dosis de un factor específico administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para cada factor. La actividad en el plasma de un factor de coagulación específico se expresa como un porcentaje (referido al plasma normal) o en Unidades Internacionales (referido al estándar internacional para el factor de coagulación específico).

Una Unidad Internacional (UI) de una actividad de factor de coagulación es equivalente a la cantidad en 1 mL de plasma humano normal.

Por ejemplo, el cálculo de la dosis necesaria de factor X se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor de X por kg de peso corporal incrementa la actividad de plasma del factor X por 0.017 UI / mL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x deseaban el factor X subida (UI / ml) x 60  
Donde 60 (ml / kg) es el recíproco de la recuperación estimado.

El grupo etario pertenece a la población en general, teniendo especial cuidado en la administración a pacientes embarazadas o pacientes pediátricos.

Vía de Administración: Vía intravenosa - IV

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000744 generado por

concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.16., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 12/2011

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.16., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

**Indicaciones:**

- Tratamiento de la hemorragia y profilaxis perioperatoria de la hemorragia en deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, así como la deficiencia causada por el tratamiento con antagonistas de vitamina K, o en caso de sobredosificación de antagonistas de vitamina K, cuando se requiere la corrección rápida de la deficiencia.

- Tratamiento de la hemorragia y profilaxis perioperatoria en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de coagulación dependientes de vitamina K, cuando el producto específico purificado factor de coagulación no esta disponible.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a las Sustancias Activas o a cualquiera de los excipientes.

**Precauciones y Advertencias:** Debe buscarse el consejo de un especialista con experiencia en el manejo de los trastornos de la coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (por ejemplo, inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), Cofact sólo debe utilizarse cuando sea necesario, como hemorragia grave o cirugía de emergencia rápida o en corrección de los niveles del complejo de protrombina. En otros casos, la reducción de la dosis del antagonista de la vitamina K o la administración de vitamina K es generalmente suficiente.

Los pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K pueden tener un estado hipercoagulable subyacente y la infusión de complejo de protrombina humana puede exacerbar esto.

En la deficiencia congénita de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K, el producto del factor de coagulación específico debe ser utilizado cuando esté disponible.

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, la inyección / perfusión debe interrumpirse inmediatamente. En caso de shock, debe seguirse el tratamiento médico estándar para manejo del shock.

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, el cribado de las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, VHB, VHC y para el VHA sin envoltura virus. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a otros virus no envueltos tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo la anemia hemolítica).

La vacunación apropiada (hepatitis A y B) se debe considerar para los pacientes que reciben regularmente productos de complejos de protrombina derivados del plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que Cofact se administre a un paciente, el nombre y número de lote del producto se registren con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Existe el riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada, cuando los pacientes con deficiencia congénita o adquirida se tratan con complejo de protrombina humana en particular con dosis repetidas. El riesgo puede ser mayor en el tratamiento de la deficiencia de factor VII aislado, ya que los otros factores de coagulación dependientes de la vitamina K, con vidas medias más prolongadas, se pueden acumular con niveles considerablemente más altos de lo normal.

Los pacientes a quienes se administra el complejo de protrombina humana deben ser observados de cerca para detectar signos o síntomas de coagulación intravascular o trombosis. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, el monitoreo cercano debe ser cuidadoso al administrar el complejo de protrombina humana a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria,



**pacientes con enfermedad hepática, pacientes postoperatorios, recién nacidos o pacientes en riesgo de eventos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento debe ser sopesado contra los riesgos de estas complicaciones.**

**No están disponibles los datos sobre el uso de Cofact en caso de hemorragia perinatal en el recién nacido debido a la deficiencia de vitamina K.**

#### **Sobredosificación:**

**El uso de altas dosis de productos de complejo de protrombina humana se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. Por lo tanto, en el caso de sobredosis, el riesgo de desarrollo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada es mayor.**

#### **Reacciones adversas:**

##### **Trastornos del sistema inmunológico:**

**La terapia de reemplazo rara vez puede conducir a la formación de anticuerpos circulantes que inhiban uno o más de los factores de complejo de protrombina humana. Si se produce tal inhibición, la condición se manifestará como una pobre respuesta clínica.**

**Las reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico han sido muy raramente observadas.**

##### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

**No se ha observado aumento de la temperatura del cuerpo.**

##### **Trastornos vasculares:**

**Hay riesgo de episodios tromboembólicos tras la administración de complejo de protrombina humana.**

**Interacciones: Los complejos de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K; no hay interacciones con otros medicamentos que sean conocidas.**

#### **Dosificación y Grupo Etario:**

**Sólo se dan a continuación pautas de dosificación generales. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación. La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la enfermedad, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.**

La cantidad y la frecuencia de administración deben ser calculadas sobre una base individual del paciente. Los intervalos de dosificación deben adaptarse a la diferente vida media en circulación de los diferentes factores de coagulación del complejo de protrombina. Los Requerimientos de dosis individuales sólo pueden ser identificados sobre la base de las determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos individuales de los factores de coagulación o en las pruebas globales de los niveles de complejo de protrombina (tiempo de protrombina, INR), y el seguimiento continuo de la situación clínica del paciente.

En caso de intervenciones de cirugía, es esencial una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de ensayos de coagulación (ensayos específicos de factores de la coagulación y / o pruebas globales para los niveles de complejo de protrombina).

**Dosificación para hemorragia y profilaxis perioperatoria de la hemorragia durante el tratamiento con antagonistas de vitamina K:**

La dosis dependerá de la INR antes del tratamiento, el INR objetivo y el peso corporal. En las siguientes tablas se dan dosis aproximadas necesarias para la corrección de INR en los diferentes niveles iniciales de INR.

Las tablas de dosis representan pautas de dosificación generales únicos que no pueden reemplazar la evaluación individual de la dosis para cada paciente individual y un estrecho seguimiento de INR y otros parámetros de coagulación durante la terapia (ver cuadro en resumen farmacológico).

Las dosis se calculan basándose en la concentración de factor IX en Cofact, debido a su vida media relativamente corta y bajo rendimiento después de la infusión, en comparación con los otros factores de coagulación en PCC. Se supone que una concentración media plasmática de factor IX  $\geq 30\%$  es suficiente para alcanzar un INR de  $2,1 \leq y \leq 60\%$  para alcanzar un INR de  $1,5 \leq$ . Las cantidades calculadas se redondean en múltiplos de 10 mL y se establece un límite superior de 60 o 100 ml en total (ver tablas anteriores). Los valores de INR objetivo son recomendados por la Federación Holandesa de Servicios de Trombosis y son del mismo orden que las recomendaciones Inglesas y alemanas. La corrección de la deficiencia de la hemostasia inducida por antagonistas de la vitamina K persiste durante aproximadamente 6-8 horas. Sin embargo, los efectos de la vitamina K, si se administra de forma simultánea, se consiguen por lo general dentro de 4-6 horas. Por lo tanto, no suele ser necesario un tratamiento repetido con complejo de protrombina humana cuando se ha administrado la vitamina K.

El seguimiento de INR durante el tratamiento es obligatorio, a medida que estas recomendaciones son empíricas y la recuperación y duración del efecto pueden variar.

**Dosificación para la hemorragia y profilaxis perioperatoria en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de coagulación dependientes de vitamina K, cuando el producto específico purificado factor de coagulación no está disponible:**

La dosis requerida calculada para el tratamiento se basa en el hallazgo empírico de que aproximadamente 1 UI de factor VII o factor IX por kg de peso corporal aumenta el factor de plasma VII o actividad IX, respectivamente, en 0,01 UI / ml, 1 UI de factor II o X por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor II o X en 0,02 y 0,017 UI / ml, respectivamente.

La dosis de un factor específico administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para cada factor. La actividad en el plasma de un factor de coagulación específico se expresa como un porcentaje (referido al plasma normal) o en Unidades Internacionales (referido al estándar internacional para el factor de coagulación específico).

Una Unidad Internacional (UI) de una actividad de factor de coagulación es equivalente a la cantidad en 1 mL de plasma humano normal.

Por ejemplo, el cálculo de la dosis necesaria de factor X se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor de X por kg de peso corporal incrementa la actividad de plasma del factor X por 0.017 UI / mL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

**Unidades requeridas = peso corporal (kg) x deseaban el factor X subida (UI / ml) x 60**

Donde 60 (ml / kg) es el recíproco de la recuperación estimado.

El grupo etario pertenece a la población en general, teniendo especial cuidado en la administración a pacientes embarazadas o pacientes pediátricos.

**Vía de Administración: Vía intravenosa - IV**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión versión 12/2011 para el producto de la referencia.

### 3.1.3.8. HHT

Expediente : 19956333  
Radicado : 2016035685  
Fecha : 17/03/2016

Interesado : Biosidus S.A.  
Fabricante : Biosidus S.A.

Composición: Cada vial con liofilizado contiene somatropina 4 UI (1,33 mg)

Forma farmacéutica: Inyectable liofilizado

Indicaciones: (Del Documento)

HHT® está indicada para:

1. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presentan retraso en el crecimiento por una secreción inadecuada de la hormona de crecimiento.
2. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presentan retraso en el crecimiento por insuficiencia renal.
3. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos con SPW. El diagnóstico de Síndrome de Prader-Willi debe ser confirmado por un examen genético apropiado.
4. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricas que presentan Síndrome de Turner. Éste debe ser confirmado por un examen genético apropiado.
5. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que nacieron pequeños para la edad gestacional y presentan retraso en el crecimiento con ausencia de recuperación de la talla a los dos años de edad.
6. Tratamiento de reemplazo de la deficiencia de GH en adultos cuando están presentes los siguientes criterios:

a) Deficiencia de GH en adultos, aislada o con deficiencia de múltiples hormonas, que comienza como resultado de una enfermedad hipotalámica o hipofisaria, irradiación o cirugía. Deficiencia de GH con inicio en la niñez que no fue confirmada hasta la adultez.

b) Cuando el resultado de la prueba estándar de estimulación para la hormona de crecimiento es negativo, con un pico máximo menor de 5 ng/ml por radioinmunoensayo (RIA) o menor de 2,5 ng/ml cuando es evaluado con anticuerpos monoclonales (IRMA).

7. En el síndrome de desgaste (wasting syndrome) en pacientes con SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida): Este síndrome, frecuente en pacientes con SIDA, implica un deterioro en la calidad de vida y en casos extremos, pone en riesgo la vida del paciente. En pacientes con SIDA, la pérdida de peso y masa muscular se asocia a una mayor incidencia de traumatismos causados por accidentes. HHT® puede ser usada en pacientes infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) cuando su administración es monitoreada por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con SIDA. Antes de comenzar el tratamiento con HHT® es importante descartar otras causas que pueden provocar la caquexia y la disminución de peso en el SIDA, incluyendo insuficiente aporte nutricional, infección

secundaria (por ejemplo, tuberculosis), incapacidad de mantener una ingesta adecuada de comida (por ejemplo, complicaciones orales o esofágicas), síndrome de malabsorción, letargo, neoplasia, depresión, insuficiencia suprarrenal o hipogonadismo.

#### Contraindicaciones:

HHT® no debe ser administrada cuando existen evidencias de enfermedad neoplásica en actividad. En caso de antecedentes de neoplasia, deberá iniciarse el tratamiento con HHT® una vez finalizado el tratamiento antineoplásico correspondiente. Ante la evidencia de un tumor activo, deberá discontinuarse el tratamiento con HHT®. HHT® no debe ser administrada para estimular el crecimiento en niños con epífisis cerradas.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con HHT® en pacientes con complicaciones de cirugía a cielo abierto, cirugía abdominal o traumatismo, ni en pacientes que presentan falla respiratoria aguda. La hormona de crecimiento está contraindicada en pacientes con SPW, severamente obesos o que presentan deterioro respiratorio importante valorado por espirometría.

#### Precauciones y Advertencias:

##### Precauciones:

El tratamiento con HHT® debe ser indicado por un especialista, quien mediante estudios adecuados, deberá verificar el diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento antes de iniciar el tratamiento, así como la eventual presencia de alteraciones en otras hormonas adenohipofisarias.

Durante el tratamiento con HHT®, deberá efectuarse un cuidadoso control sobre los pacientes con diabetes, con intolerancia a la glucosa o con factores de riesgo como obesidad o historia familiar de diabetes de Tipo II. En pacientes insulino-dependientes, deberá ajustarse periódicamente la dosis de insulina.

Se han detectado algunos casos de leucemia en niños tratados con somatropina, con una frecuencia ligeramente mayor a la observada en los niños sin déficit de hormona de crecimiento, pero no pudo establecerse una relación de causalidad.

Algunos pacientes pueden desarrollar hipotiroidismo durante el tratamiento con HHT®, por lo que los pacientes deben ser sometidos a controles regulares de la función tiroidea.

Los pacientes pediátricos con desórdenes endócrinos, incluyendo DHC, tienen una alta incidencia de luxación de la epífisis del fémur. Durante el tratamiento con HHT, deberá evaluarse cuidadosamente la aparición de renquera o manifestación de dolor en cadera o rodillas. Los pacientes con DHC secundaria a una lesión intracraneal deben ser examinados frecuentemente por la recurrencia o la progresión de la enfermedad.

Debe monitorearse la aparición de lesiones sospechosas de malignidad en la piel.

La escoliosis puede progresar en quienes experimentan un crecimiento rápido. En consecuencia, los pacientes con historia de escoliosis tratados con HHT® deben ser monitoreados por el riesgo de progresión de la misma. Sin embargo, no se ha podido demostrar que el tratamiento con somatropina incremente la incidencia de escoliosis. La escoliosis es común en pacientes con SPW no tratados; los médicos deben evaluar la posible presencia de esta anomalía, que puede hacerse evidente durante la terapia con somatropina.

Se ha notificado hipertensión intracraneal con papiledema, cambios visuales, cefalea, náuseas y/o vómitos en un número pequeño de pacientes tratados con hormona de crecimiento. En general, los síntomas ocurren dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento. En todos los casos informados, estos síntomas desaparecieron luego de finalizada la terapia o tras la reducción de la dosis. Es recomendable la realización de un examen del fondo del ojo al comienzo del tratamiento y en forma periódica durante el mismo. Los pacientes con SPW e insuficiencia renal crónica tienen mayor riesgo de padecer hipertensión endocraneana.

No hay estudios que demuestren si la somatropina altera la capacidad reproductiva o si es inocua durante el embarazo y la lactancia.

#### Advertencias:

La hormona de crecimiento humana está clasificada como sustancia controlada y prohibida en la actividad deportiva (Clase E. Hormonas peptídicas: Miméticos y análogos). Se advierte a los deportistas que el principio activo de HHT® puede generar una reacción positiva en las pruebas que se practican en ocasión de los controles antidoping.

#### Reacciones adversas:

Se han comunicado efectos adversos en menos del 1% de los pacientes tratados con hormona de crecimiento humana recombinante, mayoritariamente en la forma de reacciones transitorias en el sitio de inyección.

El uso prolongado de dosis excesivas de hormona de crecimiento humana en pacientes que no presentan deficiencia de ésta, podría generar rasgos acromegálicos en cara, manos, pies y otros signos clínicos asociados a la misma, que incluyen visceromegalias, diabetes, aterosclerosis, hipertensión arterial, y síndrome del túnel carpiano.

El desarrollo de anticuerpos contra la hormona de crecimiento puede presentarse en un pequeño número de pacientes. La interferencia con la respuesta al tratamiento en términos de crecimiento ha sido descrita sólo cuando su capacidad de unión excede los 2 mg/L.

Como efectos adversos de incidencia frecuente se han comunicado la otitis media o trastornos auditivos en pacientes con Síndrome de Turner. Durante el tratamiento con somatropina se han descrito con incidencia poco frecuente: síndrome del túnel carpiano, ginecomastia, cefalea, aumento del crecimiento de nervios, dolor articular y muscular, edema periférico, debilidad general, reacciones alérgicas en piel (rash), ictericia, hipertensión intracraneal (visión borrosa, cefalea, náuseas, vómitos, papiledema) y lipodistrofia en el sitio de inyección, que puede disminuir con la rotación del sitio de aplicación.

Los síntomas de hipertensión intracraneal usualmente ocurren dentro de las primeras 8 semanas de terapia y desaparecen con la reducción de la dosis o la interrupción de la terapia.

#### Interacciones:

La administración concomitante de glucocorticoides puede inhibir el efecto de HHT® sobre el crecimiento (además de reducir la producción endógena de hormona de crecimiento). En caso de déficit de producción de ACTH asociado, deberá ajustarse el eventual tratamiento con glucocorticoides para minimizar su efecto inhibitor sobre el crecimiento.

En el paciente diabético, la administración de hormona de crecimiento puede acarrear un estado de resistencia a la insulina. Se aconseja por lo tanto, un control regular de la glucemia.

Existe evidencia preliminar de la regulación por hormona de crecimiento de varias isoformas de citocromo P-450. Potencialmente, la hormona de crecimiento podría alterar el metabolismo de algunas drogas que se metabolizan por el sistema de citocromos P-450. Por lo tanto, se aconseja un cuidadoso control cuando se administra HHT® concomitantemente con drogas metabolizadas por citocromos P-450.

#### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis debe ser determinada individualmente. Las recomendaciones que siguen son indicativas de lo empleado en ensayos clínicos controlados que mostraron la eficacia del tratamiento.

Déficit de hormona de crecimiento en pacientes pediátricos: Se recomiendan dosis de entre 0,5 y 0,7 UI/Kg de peso por semana, o 12 UI/m<sup>2</sup> por semana, divididas en 6 o 7 inyecciones subcutáneas o 2 o 3 intramusculares. Se aconseja variar el sitio de inyección para evitar lipoatrofia.

Síndrome de Turner en pacientes pediátricos: La dosis recomendada es de 0,7 a 1 UI/Kg de peso/semana por vía subcutánea, divididas en 6 o 7 inyecciones subcutáneas o 2 o 3 intramusculares. Se aconseja variar el sitio de inyección para evitar lipoatrofia.

Síndrome de Prader-Willi en pacientes pediátricos: La dosis recomendada es de 0,72 a 1 UI/Kg de peso por semana por vía subcutánea, divididas en 6 o 7 inyecciones subcutáneas o 2 o 3 intramusculares. Se aconseja variar el sitio de inyección para evitar lipoatrofia.

Pacientes pediátricos pequeños para la edad gestacional: La dosis recomendada es de 1 a 1,44 UI/Kg de peso por semana por vía subcutánea.

Déficit de hormona de crecimiento en pacientes adultos: Se recomienda comenzar con una dosis de 0,12 UI/Kg de peso por semana. La dosis puede ser incrementada con un intervalo de 4 a 8 semanas de acuerdo a los requerimientos individuales del paciente hasta un máximo de 0,24 UI/kg de peso por semana. Divididas en 6 o 7 inyecciones subcutáneas o 2 o 3 intramusculares. Se aconseja variar el sitio de inyección para evitar lipoatrofia.

Insuficiencia renal crónica en pacientes pediátricos: Inyección subcutánea de 45-50 µg/kg por día (0,135 – 0,15 UI/kg por día) o 1,4 mg/m<sup>2</sup> por día (4,2 UI/m<sup>2</sup> por día). La dosis puede ser ajustada según criterio médico, valorando los niveles del IGF I.

Síndrome de desgaste (*wasting syndrome*) en pacientes con SIDA: Se define como la pérdida no intencional igual o superior al 10% del peso corporal basal (el habitual del paciente), asociada a diarrea crónica o fiebre, sin una causa concomitante (requiere descartar las mencionadas más arriba). La dosis empleada en los estudios que se han realizado con somatropina varía de 0,26 a 0,3 UI (0,1 mg)/Kg de peso/día. No hay un consenso en cuanto a la duración del tratamiento. Dado que los estudios disponibles se basan en terapias de 12 semanas, no está comprobada la eficacia de tratamientos más prolongados. Una vez que el tratamiento ha comenzado, las reacciones adversas deben ser cuidadosamente evaluadas y tratadas sintomáticamente; si la reacción adversa es severa, la dosis de HHT® debe ser reducida o discontinuada. En los ensayos mencionados, la evaluación de la respuesta fue hecha dos semanas después de comenzar el tratamiento. Sí el paciente deja de perder de peso, la administración de HHT® debe continuar. Por el contrario, sí el paciente continúa perdiendo peso, debe volver a investigarse la eventual presencia de una causa clínica concomitante, tal como una infección oportunista. En caso de detectarse una, el tratamiento de la misma debe hacerse junto con la administración de HHT®. Después de seis semanas de tratamiento deberá evaluarse la masa muscular: sí ésta se mantiene o se incrementa, el tratamiento debe ser continuado hasta completar doce semanas; si decrece, el tratamiento con HHT® debería ser suspendido, profundizando la búsqueda de una causa clínica concomitante.



Vía de Administración: Subcutánea / Intramuscular

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

### 3.1.3.9. OSTEOFORTIL

Expediente : 20100066  
 Radicado : 2015133096  
 Fecha : 10/03/2016  
 Interesado : Suiphar de Colombia S.A.  
 Fabricante : Biosidus S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene teriparatida (origen ADN recombinante) 250 µg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Mujeres posmenopáusicas con una fractura osteoporótica previa.
- Pacientes que reciben terapia con corticoides en forma crónica (administración de 5 mg de prednisona o su equivalente por más de 3 meses).
- Mujeres posmenopáusicas y varones con osteoporosis severa (definida como más de una fractura por fragilidad y densidad mineral ósea muy baja (Tscore < -3.5).
- Mujeres mayores de 65 años con Tscore < -2.5 y fractura vertebral previa.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.

- Pacientes con enfermedades óseas metabólicas distintas a la osteoporosis primaria o la inducida por corticoides, incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Los pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

#### Precauciones y Advertencias:

Indicar al paciente que este producto no debe ser utilizado si alguna vez le han diagnosticado cáncer óseo u otros tipos de cáncer que hayan comprometido sus huesos. Tampoco si tiene enfermedad de Paget ósea o tiene niveles elevados de fosfatasa alcalina en sangre sin explicación aparente. Tampoco en algunas otras enfermedades de los huesos, por lo que en caso de duda deberá consultar a su médico. Tampoco deben recibir este producto los pacientes que hayan recibido radioterapia que haya podido afectar sus huesos.

Recomendar al paciente que si se marea después de una inyección, debe sentarse o recostarse hasta que se encuentre mejor. En caso de no mejorar, el paciente deberá consultar con el médico antes de continuar con el tratamiento.

Para ayudar al paciente a recordar inyectarse Osteofortil<sup>®</sup>, deberá indicarse al paciente que se inyecte cada día a la misma hora. Este medicamento también puede ser utilizado al momento de tomar alimentos, o alejado de ellos, en forma indistinta.

Deberá recordarse al paciente que el medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual y no se lo debe recomendar a otras personas.

#### Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad.

La teriparatida no fue genotóxica en ninguno de los ensayos de una batería estándar. Las ratas tratadas durante casi toda su vida con inyecciones diarias presentaron formación de hueso exagerada, dependiente de la dosis, y un aumento en la incidencia de osteosarcoma debido probablemente a un mecanismo epigenético. La teriparatida no aumentó la incidencia de ningún otro tipo de neoplasia en ratas. Debido a las diferencias en la fisiología del hueso en ratas y en humanos, la relevancia clínica de estos hallazgos es probablemente escasa. No se han observado tumores óseos en las monas a quienes se les ha realizado la ooforectomía y que fueron tratadas durante 18 meses con teriparatida. Además, no se han observado osteosarcomas durante los ensayos clínicos o durante el estudio de seguimiento post tratamiento. Sin embargo el cáncer óseo primario o secundario, así como la irradiación ósea previa contraíndican el uso de Osteofortil<sup>®</sup>.

#### Embarazo:

La teriparatida no produjo teratogenia en ratas, ratones ni conejos. No se observaron efectos importantes en ratas preñadas a los que se les administró teriparatida a dosis diarias de 30 a 1.000 microgramos/kg. No obstante, las conejas preñadas a las que se les administró teriparatida a dosis diarias de 3 a 100 microgramos/kg experimentaron reabsorción fetal y una reducción en el tamaño de la camada. La embriotoxicidad observada en las conejas puede estar relacionada con su mayor sensibilidad a los efectos que tiene la PTH sobre el ion calcio en sangre, en comparación con los roedores.

Esencialmente se desconoce en humanos el efecto de la teriparatida sobre la fertilidad, el embarazo o la lactancia. Aunque la mayoría de las usuarias previsibles son mujeres menopáusicas, algunas pueden estar en edad fértil (por ejemplo mujeres en tratamiento con corticoides). Se recomienda a las pacientes no utilizar Osteofortil® si están embarazadas o amamantando. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Osteofortil®. Si llegara a producirse un embarazo, debe interrumpirse el tratamiento con Osteofortil®.

Se desconoce si Osteofortil® se excreta en la leche materna.

#### Empleo en pediatría:

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida. Osteofortil® no debe utilizarse en niños (menores de 18 años) o en adultos en crecimiento.

#### Empleo en ancianos:

Es previsible que la mayoría de los pacientes que reciban Osteofortil® sean mujeres menopáusicas, en muchos casos de edad avanzada. En un estudio clínico se evaluó el efecto de la edad sobre el efecto de la teriparatida, analizando la respuesta en mujeres menores o mayores de 75 años. No se detectaron interacciones significativas entre edad y tratamiento en los marcadores de recambio óseo, densidad mineral ósea en cuello de fémur, fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales por fragilidad, pérdida de peso, hiperuricemia o hipercalcemia. En cambio existió interacción entre la edad y la densidad mineral ósea en columna lumbar (explicada por los autores por un aumento en el grupo placebo). Al evaluar seguridad, tampoco existió interacción entre tratamiento y edad. Los autores concluyeron que la edad no afecta la eficacia ni la seguridad de teriparatida en mujeres menopáusicas con osteoporosis. Un estudio europeo en octogenarias con osteoporosis no identificó ningún riesgo especial en ellas.

#### Empleo en insuficiencias hepática y renal:

Se recomienda emplear con precaución en disfunción renal moderada y evitarla en la severa.

#### Reacciones adversas:

Como cualquier medicamento, Osteofortil® puede tener efectos adversos en algunos pacientes. Los más relevantes son alteraciones gastrointestinales (incluyendo náuseas,

reflujo y hemorroides), palpitaciones, disnea, dolor de cabeza, fatiga, astenia, depresión, mareos, vértigo, anemia, aumento en la sudoración, calambres musculares, dolor ciático, mialgias y artralgias.

Los efectos adversos más frecuentes (más del 10% de los individuos tratados) son malestar general, dolor de cabeza, mareos y dolor en los brazos o las piernas.

En 1% a 10 % de los pacientes se produce aumento de los niveles de colesterol en sangre, depresión, dolor neurálgico en miembros inferiores, desvanecimiento, palpitaciones, sudoración, calambres, pérdida de energía, astenia y precordialgia.

Los efectos adversos menos frecuentes (menos del 1 % de los individuos tratados) incluyen mialgias, artralgias, edemas (principalmente de manos y pies), aumento de la frecuencia cardíaca, tensión arterial baja, acidez, hemorroides, incontinencia urinaria, poliaquiuria, aumento de peso, reacciones en el sitio de inyección. En el caso de estas últimas, algunas personas pueden experimentar molestias como enrojecimiento de la piel, dolor, hinchazón, picazón, hematomas o ligero sangrado alrededor de la zona de inyección. Esto suele desaparecer en unos días o semanas; en caso de persistencia, se requiere consulta médica.

En algunos pacientes tratados con teriparatida se ha observado un incremento en sus niveles de calcio en sangre. La teriparatida puede ocasionar un aumento en los niveles de la fosfatasa alcalina.

Algunos pacientes (1 a 10 de cada 10.000 individuos tratados) han experimentado reacciones alérgicas inmediatamente después de la inyección de teriparatida, que consisten en una dificultad al respirar, hinchazón de la cara, erupción cutánea y dolor en el pecho.

Interacciones: No se han identificado interacciones medicamentosas hasta el momento con Osteofortil

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Osteofortil® es de 20 microgramos, administrada una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen.

La duración total del tratamiento no debe exceder 24 meses. El paciente no debe recibir más de un ciclo de 24 meses de tratamiento con teriparatida a lo largo de su vida.

Frente a olvidos o imposibilidad de inyectar Osteofortil® a la hora habitual, se debe realizar la inyección tan pronto como se pueda ese mismo día. No se deben aplicar dosis dobles para compensar las dosis olvidadas. No se deben inyectar Osteofortil® más de una vez en el mismo día.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016001349 generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.3.7., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere ser estudiado con el alcance realizado mediante radicado 2016063778.

### 3.1.3.10. PUREGON® 300 UI/0,36 mL SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHOS

Expediente : 19929482  
 Radicado : 2014140163  
 Fecha : 2016/11/03  
 Interesado : NV Organon

Composición: Cada cartucho contiene folitropina beta FSH 400 UI (0,480 mL) 350,00000 IU

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: En la mujer: Puregon® está indicado para el tratamiento de la esterilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: anovulación (incluye enfermedad poliquística del ovario, PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de múltiples folículos en programas de reproducción médicamente asistida (por ejemplo fertilización in vitro / transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intrafalopina de gametos (GIFT) e inyección de espermatozoides intra citoplasmática (ICSI).

En el hombre: Espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrópico. Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo. Tumores de ovario, mama, útero, testículos, pituitaria, hipotalamo. Insuficiencia gonadal primaria. Sangrado vaginal no diagnosticado. Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios, no relacionados con la enfermedad de ovario poliquístico (EOPQ). Tumores fibroides del utero, incompatibles con el embarazo. Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles

con el embarazo. Torsión ovárica no asociada con síndrome de hiperestimulación ovárica

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo. Tumores de ovario, mama, útero, testículos, pituitaria, hipotálamo. Insuficiencia gonadal primaria. Sangrado vaginal no diagnosticado. Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios, no relacionados con la enfermedad de ovario poliquístico (eopq). Tumores fibroides del útero, incompatibles con el embarazo. Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Torsión ovárica no asociada con síndrome de hiperestimulación ovárica.

Se solicita amablemente a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, realizar el estudio de la información allegada mediante respuesta auto con número de radicado No. 2016011206 del 02/02/2016 con la cual se da respuesta al Auto No. 2015011688 del 28/10/2015, generad por concepto emitido mediante Acta No. 19, numeral 3.1.3.16.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la modificación solicitada no afecta la seguridad y eficacia del producto final.

### 3.1.3.11. AVONEX® INTERFERON BETA-1A JERINGA PRELLENADA

Expediente : 19977936  
 Radicado : 2015170978  
 Fecha : 2015/12/17  
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 30 µg de interferón beta-1A

Forma farmacéutica: Solución inyectable

**Indicaciones:** Para el tratamiento de las recaídas de esclerosis múltiple de forma de retardar la progresión de incapacidad física y disminuir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas. La seguridad y la eficacia en pacientes con esclerosis múltiple progresiva crónica no ha sido evaluada. Tratamiento de los pacientes con antecedentes de un episodio clínico de desmielinización y hallazgos de resonancia magnética conclusivos de esclerosis múltiple.

**Contraindicaciones:** Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante, o a cualquiera de los demás componentes de la formulación. Menores de 12 años, embarazo, lactancia. Emplear con precaución en pacientes con

depresión. Advertir a los pacientes tratados con el producto que informen de inmediato a sus médicos cualquier síntoma de depresión y/o idea suicida. Pacientes con trastornos convulsivos preexistentes. Pacientes con cardiopatías tales como angina, insuficiencia cardiaca congestiva o arritmia deberán ser estrechamente controlados para detectar la aparición de signos de empeoramiento de su patología al iniciar el tratamiento. El producto no ejerce efectos cardiotoxicos directos. Sin embargo, los síntomas de tipo gripal observados con el producto pueden ser motivo de tensión para los pacientes con cardiopatías severas.

El grupo de Registros Sanitarios de medicamentos solicita conceptuar sobre el cambio de retirar el suero bovino fetal en la manufactura de la sustancia activa donde se presenta estudio farmacocinética y farmacodinamia de comparabilidad del producto terminado proceso A vs. Proceso B desde el folio 1836.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la modificación propuesta por el interesado no afecta la seguridad y eficacia del producto final, por lo que recomienda la aprobación de la modificación.

**3.1.3.12. ENOXATAL® (ENOXAPARINA SÓDICA 40 mg/0,4 mL)  
 ENOXATAL® (ENOXAPARINA SÓDICA 60 mg/0,6 mL)  
 ENOXATAL® (ENOXAPARINA SÓDICA 80 mg/0,8 mL)**

Expediente : 20013938  
 Radicado : 2015105581/2016016543  
 Fecha : 19/01/2016  
 Fecha CR : 02/02/2016  
 Interesado : Vitalis S.A.C.I.  
 Fabricante : Gland Pharma Limited

Composición:

Enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL  
 Enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL  
 Enoxaparina sódica 80 mg/0,8 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Enoxatal es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicado en:

- Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general y en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado. La profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en la cirugía abdominal, cirugía de reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo de rodilla o en pacientes médicos con movilidad severamente limitada durante la enfermedad aguda (Enoxatal 20 mg y Enoxatal 40 mg)
- Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis. (Enoxatal 60 mg 6.000 UI; Enoxatal 80 mg)
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar). Tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar, cuando se administra conjuntamente con warfarina sódica. (Enoxatal 60 mg; Enoxatal 80 mg)
- Tratamiento de las complicaciones isquémicas de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con ácido acetilsalicílico (aspirina). (Enoxatal 60 mg; Enoxatal 80 mg )
- Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMcEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP).

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento [alcohol bencílico (para la formulación de multidosis solamente)].
- Hipersensibilidad a la heparina o sus derivadas incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular o productos de cerdo
- Trombocitopenia con una prueba in vitro positiva para anticuerpo antiplaquetario en presencia de enoxaparina sódica
- Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.
- Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.
- Endocarditis séptica.

#### Precauciones y Advertencias:

- No administrar por vía intramuscular.



– Hemorragias

Como con cualquier otro anticoagulante, puede producirse sangrado en cualquier parte del cuerpo.

En caso de sangrado, debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado.

–No intercambiar Enoxatal con otras heparinas de bajo peso molecular dado que difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades antiXa específicas, unidades y dosis, y consecuentemente, en su farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad anti-IIa, e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones específicas de uso proporcionadas por el laboratorio.

–Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o post-operatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

–Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, la administración de enoxaparina sódica con fines profilácticos se ha asociado raramente a la aparición de hematomas neuroaxiales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de enoxaparina sódica a dosis elevadas, por el uso de catéteres epidurales o espinales postoperatorios, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINES) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

○ Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.

○ A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del

producto, debiendo de transcurrir al menos 2 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter. Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min, son necesarias consideraciones adicionales debido a que la eliminación de enoxaparina es más prolongada; se debe considerar duplicar el tiempo de retirada de un catéter, al menos 24 horas para la dosis más baja de enoxaparina prescrita (20 mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg/kg/día).

- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.
  - Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.
- Hemorragia en pacientes de edad avanzada
- En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica. Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.

- Insuficiencia renal  
En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la enoxaparina sódica, con la consecuente elevación del riesgo de hemorragia. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) se recomienda ajustar la posología tanto profiláctica como terapéutica, ya que, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada en estos pacientes.  
Aunque no se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una cuidadosa monitorización clínica
- Pacientes de bajo peso  
En mujeres de bajo peso corporal (menos de 45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (menos de 57 kg) se ha observado un aumento de la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en la profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto se recomienda una cuidadosa monitorización clínica en estos pacientes.
- Pacientes obesos  
Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado completamente la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) y no existe ningún consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.
- Procedimientos de revascularización coronaria percutánea  
Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Enoxatal. Es importante conseguir la hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de Enoxatal endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxatal continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.
- Válvulas protésicas cardíacas

El uso de Enoxatal como tromboprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. Se han notificado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina como profilaxis. Ciertos factores confusos, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

– Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas

El uso de Enoxatal como tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. En un ensayo clínico en el que se administró enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día) a 8 mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de ellas desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Se han notificado casos aislados en post-comercialización de trombosis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró enoxaparina como tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

– Pruebas de laboratorio

En las dosis empleadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no modifica de forma significativa las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, ni afecta a la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a plaquetas.

A dosis más elevadas, pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica.

– Monitorización del recuento de plaquetas

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina.

Por lo tanto, es recomendable efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y después regularmente a lo largo del tratamiento con enoxaparina. En la práctica, ante cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas el tratamiento con enoxaparina debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse otra terapia de sustitución.

En pacientes con historia de trombocitopenia tras un tratamiento con heparina, con o sin trombosis, la enoxaparina debe ser utilizada con extrema precaución. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede durar varios años. Si se sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, un test *in vitro* de agregación plaquetaria tiene un valor predictivo limitado. La decisión de utilizar enoxaparina en tales casos debe realizarse consultando con un experto en el campo.

#### Reacciones adversas:

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

El régimen posológico de enoxaparina sódica administrado en estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibían enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o con una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el régimen posológico de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo, seguido de 1 mg/kg SC cada 12 horas.

Las reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificadas en la experiencia post-comercialización se detallan a continuación.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ( $> 1/10$ ); frecuentes ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $> 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $> 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas post-comercialización están designadas con una frecuencia "no conocida".

#### Hemorragias:



Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Trombocitosis\*, Trombocitopenia. Muy raras: Trombocitopenia, Inmunoalérgica.

\* Incremento de plaquetas > 400 g/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

Estas reacciones se describen a continuación, independientemente de las indicaciones, por clasificación de órganos del sistema, y enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Todas las indicaciones:

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Reacción alérgica Raras: Reacción anafilactoide / anafiláctica.

Trastornos hepato biliares: Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas\*\*)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema Poco frecuentes: Dermatitis bullosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección\*

Poco frecuentes: Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias: Raras: Hipercalemia.

\*; tales como edema en el punto de inyección, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor o reacción (no especificado de otra forma)

\*\* : niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.

Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Enoxatal después de su autorización. Las reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas y por tanto, la frecuencia es "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos del sistema inmunológico  
Reacción anafilactoide/anafiláctica incluyendo shock.
  
- Trastornos del sistema nervioso  
Dolor de cabeza.
  
- Trastornos vasculares  
Se han notificado casos de hematoma intradural (o hematoma neuroaxial) con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia intradural/epidural o punción intradural. Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.
  
- Trastornos de la sangre y del tejido linfático
  - Anemia hemorrágica
  - Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades
  
  - Eosinofilia.
  
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
  - Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas). Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica
  - Nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina)  
Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.
  - Alopecia.
  
- Trastornos hepatobiliares
  - Lesión hepática hepatocelular
  - Lesión hepática colestásica.
  
- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo
  - Osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.



### Interacciones:

Se recomienda, antes del tratamiento con enoxaparina sódica, interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados.

### Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

- Ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroides (vía sistémica), incluido ketorolaco.
- Anticoagulantes orales y trombolíticos.
- Glucocorticoides (vía sistémica): la administración de enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados.

### Inhibidores de la agregación plaquetaria:

- Ticlopidina, dipiridamol, sulfpirazona.
- Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel.
- Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa

Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio.

### Dosificación y Grupo Etario:

**Advertencia:** Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas.

Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de 100 UI, aproximadamente.

### Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.

#### 1. En pacientes quirúrgicos:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo en cirugía abdominal), la posología recomendada de enoxaparina es de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención.

En los pacientes de alto riesgo tromboembólico (por ejemplo en cirugía ortopédica), la posología recomendada de enoxaparina administrada por inyección subcutánea será de 40 mg (4.000 UI) una vez al día, administrando la primera inyección 12 horas antes de la intervención

La duración de la profilaxis coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Los datos clínicos apoyan su utilización durante un periodo máximo de 4 semanas.

Para recomendaciones especiales en lo referente a los intervalos de dosis para anestesia espinal/epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea.

## 2. En pacientes no quirúrgicos:

En pacientes de riesgo moderado la posología será de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea, y en pacientes de riesgo elevado de 40 mg (4.000 UI) una vez al día en inyección subcutánea.

La duración del tratamiento coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento de 7 a 10 días, en base a los datos de los estudios clínicos realizados, que incluyeron únicamente pacientes inmovilizados por enfermedad aguda.

En condiciones normales, una dosis profiláctica de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI) no modifica las pruebas de coagulación, por lo que se hace innecesaria la monitorización rutinaria de dichas pruebas.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis:

- En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una dosis de 0,6 a 1 mg/kg (60 - 100 UI/kg) en la línea arterial del circuito de diálisis, al comienzo de la sesión [0,8 a 1 mg (80- 100 UI/kg) para los casos de flujos bajos, unipunción, o diálisis superior a 4 horas]. En general, para un paciente tipo de unos 60 kg de peso, una dosis de 40 mg (4.000 UI) es eficaz y bien tolerada. En caso de aparición de anillos de fibrina, se practicará una nueva inyección de 0,5 a 1 mg/kg (50 - 100 UI/kg), en función del tiempo que reste hasta el final de la diálisis.
- En pacientes de alto riesgo hemorrágico (en particular diálisis pre o post-operatorias), o que presenten un síndrome hemorrágico en evolución, las sesiones de diálisis se podrán efectuar utilizando una dosis de 0,4 - 0,5 mg/kg (40 - 50 UI/kg) (bipunción) o de 0,5 - 0,75 mg/kg (50 -75 UI/kg) (unipunción).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar):

La administración de Enoxatal debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día, Tanto en los pacientes hospitalizados como ambulatorios, la terapia con warfarina

sódica debe iniciarse cuando sea apropiado (usualmente dentro de las 72 horas de iniciado Enoxatal). En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día. La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el tratamiento con enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:

- La dosis recomendada de Enoxatal es 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) cada 12 horas, por vía subcutánea y administrada conjuntamente con aspirina por vía oral (de 100-325 mg una vez al día, a menos que este contraindicado)
- En estos pacientes debe prescribirse el tratamiento con enoxaparina sódica durante un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración máxima del tratamiento es 8 días.

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:

La dosis recomendada de Enoxatal es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1 mg/kg por vía subcutánea (SC), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la sección de Pacientes de edad avanzada en Observaciones generales. Todos los pacientes deben recibir aspirina tan pronto como se detecta que tienen STEMI, y deben ser mantenidos con 75 a 325 mg una vez al día, a menos que esté contraindicado.

Cuándo se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), Enoxatal deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico. Enoxatal puede administrarse de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (aspirina).

La duración recomendada del tratamiento con Enoxatal es de 8 días como máximo o hasta el alta del hospital (lo que suceda primero).

Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP): si la última dosis de Enoxatal SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg de Enoxatal.

Observaciones generales:

Las jeringas precargadas están listas para su empleo y no deben ser purgadas antes de la inyección.

Pacientes de edad avanzada: Para el tratamiento del IAMEST en pacientes con edad mayor o igual a 75 años no administrar inicialmente el bolo por vía endovenosa. Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por SC cada 12 horas (sólo para las dos primeras dosis un máximo de 75 mg SC, seguido de 0,75 mg/kg SC para las siguientes dosis).

Para el resto de indicaciones no se necesita ninguna reducción de la dosis, a menos que la función renal esté alterada.

Niños: la seguridad y la eficacia de la enoxaparina en niños no han sido establecidas.

Insuficiencia hepática: en estos pacientes no se necesita ningún ajuste posológico a las dosis usadas en la profilaxis.

Insuficiencia renal:

- Insuficiencia renal grave:

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $<30\text{ml/min}$ ) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida y en el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q, e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida:

Posología estándar:

1,5 mg/kg SC una vez al día.

1 mg/kg SC dos veces al día.

Insuficiencia renal grave:

1 mg/kg SC una vez al día

1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q

Posología estándar:

1 mg/kg SC dos veces al día

Insuficiencia renal grave:

1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes  $< 75$  años

Posología estándar:

30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)

Insuficiencia renal grave:

30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes  $\geq 75$  años

Posología estándar:

0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC).

Insuficiencia renal grave:

1mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa)

Posología estándar:

40 mg SC una vez al día

Insuficiencia renal grave:

20 mg SC una vez al día

Posología estándar:

20 mg SC una vez al día

Insuficiencia renal grave:

20 mg SC una vez al día

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.

- Insuficiencia renal leve o moderada  
Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

Anestesia espinal/epidural

Para pacientes que estén recibiendo anestesia espinal/epidural, ver sección 4.4: Anestesia espinal/epidural.

Forma de Administración:

Inyección subcutánea:

Enoxatal se administra en forma de inyección subcutánea para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de la trombosis venosa profunda (con o sin embolia pulmonar), tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q y tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Técnica para la inyección subcutánea:

La inyección debe ser administrada preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxatal se administra por inyección subcutánea profunda. Cuando se usan jeringas precargadas de 20 mg y 40 mg no expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe ser de forma alterna entre la izquierda y derecha de la pared abdominal anterolateral o posterolateral.

La aguja debe ser introducida en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un dobléz de piel formado entre el pulgar y el índice. El dobléz de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

**Inyección IV en bolo:**

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El tratamiento se inicia con una sola inyección vía endovenosa en bolo e inmediatamente seguido por una inyección subcutánea.

**Técnica de Inyección para bolo intravenoso (sólo para la indicación de IAMEST agudo):**

Enoxaparina sódica debe ser administrada a través de una línea intravenosa. No debe ser mezclado ni co-administrado con otros fármacos. Para evitar la posible mezcla de Enoxatal con otros medicamentos, el acceso intravenoso escogido debe ser limpiado con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa de forma previa y posteriormente a la administración del bolo de Enoxatal para así limpiar el puerto del fármaco. Enoxatal puede ser administrado con seguridad en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.

Para el bolus inicial de 30 mg, utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. Entonces la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa.

Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP), si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg.

Se recomienda diluir el fármaco en 3 mg/ml para asegurar con exactitud el pequeño volumen que debe inyectarse.

Para obtener una solución de 3 mg/ml, utilizando una jeringa precargada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de infusión de 50 ml (i.e. usando o una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua) de la siguiente manera:

Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y deséchelo. Inyecte la totalidad del contenido de la jeringa de 60 mg de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraiga con una jeringa el volumen requerido de solución diluida en la línea intravenosa.

Una vez realizada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula (Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1) o utilizando la tabla de abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

Peso (kg)	Dosis requerida (0,3 mg/kg) (mg)	Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 3 mg/ml (ml)
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

#### Inyección línea arterial:

Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de un trombo en la circulación extra-corpórea durante hemodiálisis.

No debe ser administrado vía intramuscular.

La jeringa precargada está lista para su uso inmediato. El uso de una jeringa de tuberculina o equivalente está recomendado cuando se usan frascos de dosis múltiples para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

Vía de Administración: Subcutánea / Intravascular durante hemodiálisis.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica- Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013180 generado por

concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.9., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para los productos de la referencia.

Adicionalmente el interesado presenta alcance mediante radicado 2016016543 al radicado de la referencia.

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

### 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

#### 3.1.4.1. MONTELUKAST 5 mg + DESLORATADINA 2.5 mg TAB MONTELUKAST 10 mg + DESLORATADINA 5 mg TAB

Expediente : 20100351  
Radicado : 2015135692  
Fecha : 14/10/2015  
Interesado : Novamed S.A.  
Fabricante : C.I. Farmacápsulas S.A

Composición:

Cada tableta contiene montelukast 5 mg + desloratadina 2.5 mg  
Cada tableta contiene montelukast 10 mg + desloratadina 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antihistamínico no sedante de dosis única diaria, antagonista de los leucotrienos.

Montelukast 10 mg Desloratadina 5 mg:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes embarazo y lactancia, niños menores de 15 años.

Advertencias: No es útil para el manejo del episodio agudo de ASMA.

Montelukast 5 mg Desloratadina 2,5 mg:

Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. En niños menores de 6 años. Embarazo y lactancia.



Advertencias: no es útil para el manejo del episodio agudo del asma.

Precauciones: Si con el consumo de este medicamento se observa cambios de humor, agresividad, irritabilidad, alteraciones del sueño, depresión e ideación suicida, comunicarse inmediatamente con el médico tratante.

Reacciones adversas:

**Desloratadina:** En estudios clínicos en población pediátrica, se administró desloratadina jarabe a un total de 246 niños entre los 6 meses y 11 años de edad. La incidencia global de eventos adversos en niños de 2 a 11 años fue similar en los grupos de Jarabe y placebo. En niños de 6 a 23 meses, los eventos adversos reportados más frecuentes y con mayor incidencia comparado con placebo fueron diarrea (3,7%), fiebre (2,3%) e insomnio (2,3%). Por otra parte, en los estudios clínicos en las indicaciones incluidas rinitis alérgica y urticaria crónica, a las dosis recomendadas de 5mg al día, se informó un 3% mayor de eventos adversos en comparación con los que recibieron placebo. El evento adverso más frecuentemente reportado superior a placebo fue fatiga (1,2%), resequedad oral (0,8%) y cefalea (0,6%). En muy raras ocasiones, se han informado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y rash, taquicardia, palpitations, hiperactividad psicomotora, convulsiones, elevación de las enzimas hepáticas e incremento de la bilirrubina.

**Montelukast:** En general, los efectos colaterales reportados en los estudios clínicos (cefalea y dolor abdominal), fueron usualmente leves, y no requirieron suspender el tratamiento. La incidencia total de efectos colaterales reportada con Montelukast fue similar a la observada con un placebo. Los siguientes efectos colaterales se han reportado después de la comercialización de montelukast (Dado que estas reacciones son reportadas por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar en forma confiable la frecuencia o establecer una relación causal al medicamento): Infección de vías respiratorias altas, Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, muy raramente infiltración eosinofílica hepática, palpitations, diarrea, dispepsia, náuseas, vómito, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, Eritema multiforme, artralgia, mialgias. Vértigo, somnolencia, parestesia/ hipoestesia y muy raramente convulsiones. **Desórdenes psiquiátricos:** Agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostil, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, inquietud, sonambulismo, pensamientos y acciones suicidas, temblores.

Interacciones:

Desloratadina: No se han observado interacciones clínicamente relevantes en coadministración conjunta con eritromicina o ketoconazol. No potencia los efectos del alcohol sobre el comportamiento.

Montelukast: La concentración plasmática de fenobarbital disminuye con la administración concomitante de montelukast; sin embargo no se recomienda el ajuste de dosis. En personas que reciben fenobarbital posiblemente por inducción del metabolismo hepático se ha observado una disminución del 40% (AUC) del montelukast, sin embargo, no se recomienda el ajuste de dosis pero si un cuidadoso control médico para detectar posibles eventos adversos. El montelukast puede ser administrado concomitante con las otras terapias empleadas en el tratamiento del asma como también en el tratamiento de la rinitis alérgica, a las dosis clínicamente indicadas no se encontraron efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de la teofilina (vía endovenosa), varios esteroides, anticonceptivos orales, digoxina, warfarina y fexofenadina ni su metabolito. El metabolismo del montelukast es mediado en parte por el citocromo P 450 (CYP) isoenzimas 3A4 y 2C9 y existe la posibilidad de que drogas que induzcan o inhiban estas isoenzimas podrían alterar las concentraciones plasmáticas del montelukast. El montelukast no parece presentar algún efecto inhibitorio en la CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19 o la CYP2D6. El efecto de drogas que inhiben la CYP3A4 (eritromicina, ketoconazol) o la CYP2C9 (fluconazol) en la farmacocinética del montelukast está aún por determinar

Dosificación y Grupo Etario:

Montelukast 5 mg + desloratadina 2.5 mg: Niños de 6 a 14 años.

Montelukast 10 mg + desloratadina 5 mg: Niños mayores de 15 años y adultos.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016001393 generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.4.4., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.4.4., dado que la información aportada no muestra evidencia suficiente de la ventaja de esta

asociación sobre el uso de cada uno de sus principios activos en monoterapia e insiste que los estudios aportados no tienen un diseño adecuado para demostrar seguridad y eficacia de la asociación.

### 3.1.4.2. ZEMIMET® 50/1000 TABLETAS ZEMIMET® 50/500 TABLETAS

Expediente : 20107149  
Radicado : 2016036665  
Fecha : 18/03/2016  
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.  
Fabricante : LG Life Sciences, LTD

Composición:

Cada tableta contiene gemigliptina tartrato sesquihidrato 68.90 mg equivalente a gemigliptina 50 mg, metformina clorhidrato 1000 mg

Cada tableta contiene gemigliptina tartrato sesquihidrato 68.90 mg equivalente a gemigliptina 50 mg, metformina clorhidrato 500 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas de Liberación sostenida

Indicaciones:

Zemimet® está indicado como adjunto a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Zemimet® puede ser administrado

- 1) Como terapia inicial en pacientes sin tratamiento farmacológico previo y con un inadecuado control glucémico con solo dieta y ejercicio.
- 2) En pacientes con un inadecuado control glucémico con la dosis máxima tolerada de metformina sola.
- 3) En combinación con sulfonilurea en pacientes con un inadecuado control con una dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.

En pacientes que vienen recibiendo la combinación de metformina y gemigliptina en tabletas separadas

Contraindicaciones: Zemimet® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes

- No debe usarse especialmente en pacientes que han tenido cualquier reacción grave de anafilaxia a los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4).Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal moderada y severa, insuficiencia o disfunción renal (es decir niveles de creatinina sérica > 135  $\mu\text{mol/L}$  en hombres y > 110  $\mu\text{mol/L}$  en mujeres)
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, como:
  - Deshidratación
  - Infección severa
  - Choque
  - Administración intravascular de agentes de contraste yodados
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia de tejidos, como:
  - Paro cardíaco o respiratorio
  - Infarto del miocardio reciente
  - Choque
- Insuficiencia hepática
- Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo
- Lactancia
- Diabetes mellitus tipo 1 y tampoco debe usarse para el tratamiento de la acetosis diabética.
- En niños y adolescentes menores de 12 años

#### Precauciones y advertencias:

- Reacción de hipersensibilidad
- Pancreatitis aguda
- Uso con productos medicinales que causan hipoglucemia
- Artralgia severa e incapacitante
- Acidosis láctica
- Función renal
- Cirugía
- Administración de agentes de contraste yodados
- Todos los pacientes deberán continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deberán continuar la dieta con restricción de energía.
- Se deberán realizar regularmente las pruebas usuales de laboratorio para el monitoreo de la diabetes

#### Reacciones adversas:

#### Gemigliptina:

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas que se han reportado durante 6 estudios clínicos aleatorios y controlados.

Las reacciones adversas se presentan por SOC (Clasificación por grupos y sistemas) y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy comunes ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco comunes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1000$ ) y desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por grupos y sistemas Reacción adversa	Frecuencia N = 1,080
Trastornos gastrointestinales	
Malestar abdominal	Poco común
Dolor abdominal superior	Poco común
Constipación	Poco común
Diarrea	Poco común
Dispepsia	Común
Erucción	Poco común
Trastorno gástrico	Poco común
Úlcera gástrica	Poco común
Gastritis hemorrágica	Poco común
Trastorno gastrointestinal	Poco común
Hiperclorhidria	Poco común
Náusea	Poco común
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Malestar	Poco común
Inflamación	Poco común
Infecciones e infestaciones	
Bacteriuria asintomática	Poco común
Nasofaringitis	Poco común
Infección de tracto respiratorio superior	Poco común
Infección del tracto urinario	Poco común
Investigaciones	
Alanina aminotransferasa anormal	Poco común
Alanina aminotransferasa incrementada	Poco común
Amilasa incrementada	Poco común
Creatina cinasa en sangre incrementada	Poco común
Enzima hepática incrementada	Poco común

Lipasa incrementada	Poco común
Enzimas pancreáticas incrementadas	Poco común
Disminución de peso	Poco común
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Disminución del apetito	Poco común
Hipertrigliceridemia	Poco común
Hipoglucemia	Poco común
Hipoglucemia inadvertida	Poco común
Trastornos musculoesqueléticos y de tejidos conjuntivos	
Artralgia	Poco común
Mialgia	Poco común
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía diabética	Poco común
Mareo	Poco común
Cefalea	Poco común
Hipoestesia	Poco común
Cefalea tensional	Poco común
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	Poco común
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	
Prurito vulvovaginal	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Epistaxis	Poco común
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	
Reacción de fotosensibilidad	Poco común
Prurito	Poco común
Prurito generalizado	Poco común
Erupción	Poco común
Urticaria	Poco común

Metformina:

Frecuencia de reacciones adversas por clasificación por grupos y sistemas tratados con metformina

Clasificación por grupos y sistemas Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	

Anemia hemolítica	Desconocida
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Acidosis láctica	Muy rara
Deficiencia de vitamina B12	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	
Sabor metálico	Común
Encefalopatía	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	
Síntomas gastrointestinales	Muy común
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	
Eritema,	Muy rara
Fotosensibilidad	Desconocida
Investigaciones	
Reducción del nivel de tirotrópina en pacientes con hipotiroidismo	Desconocida
Hipomagnesemia en el contexto de diarrea	Desconocida

#### Interacciones:

La co-administración de dosis múltiples de gemigliptina y metformina no alteraron significativamente la farmacocinética de gemigliptina o metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

#### Gemigliptina:

La enzima que metaboliza gemigliptina es CYP3A4. Los estudios *in vitro* indican que gemigliptina no es inhibidora de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ó 3A4, y tampoco induce CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ó 3A4. Por consiguiente, es poco probable que gemigliptina cause interacciones con otros fármacos que utilizan estas vías metabólicas. Asimismo, los estudios *in vitro* indican que gemigliptina no induce glicoproteína p (gp-p), e inhibe ligeramente el transporte mediado por gp-p a altas concentraciones. Por consiguiente, es poco probable que gemigliptina cause interacciones con otros sustratos gp-p a concentraciones terapéuticas.

#### Efectos de gemigliptina sobre otros fármacos:

En estudios clínicos, gemigliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina y pioglitazona, produciendo evidencias *in vivo* de poca propensión a causar interacciones medicamentosas con sustratos de CYP3A4, CYP2C8 y transportadores de cationes orgánicos (OCT).

Metformina: la co-administración repetida de 50 mg de gemigliptina con 2 000 mg de metformina, un sustrato de OCT1 y OCT2, disminuyó la  $C_{máx}$  de metformina en 13%, aunque no afectó el área bajo la curva (ABC) de metformina.

**Pioglitazona:** la co-administración repetida de 200 mg de gemigliptina con 30 mg de pioglitazona, un sustrato de CYP2C8 y 3A4, disminuyó la ABC y  $C_{m\acute{a}x}$  de pioglitazona en 15% y 17%, respectivamente. Sin embargo, no modificó la ABC y  $C_{max}$  de los metabolitos activos de pioglitazona.

**Efectos de otros productos médicos sobre gemigliptina:**

En estudios clínicos, la metformina y la pioglitazona no alteraron significativamente la farmacocinética de gemigliptina. El ketoconazol no alteró significativamente la farmacocinética de gemigliptina. Por consiguiente, los inhibidores potentes y moderados de CYP3A4 no causan interacciones medicamentosas clínicamente significativas. En cambio, la rifampicina disminuyó significativamente la exposición de gemigliptina. Por consiguiente, no se recomienda la co-administración con otros inductores fuertes de CYP3A4, incluyendo rifampicina (rifampina), dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina y fenobarbital.

**Metformina:** la co-administración repetida de 50 mg de gemigliptina con 2 000 mg de metformina, un sustrato de OCT1 y OCT2, no alteró significativamente la farmacocinética de gemigliptina.

**Pioglitazona:** la co-administración repetida de 200 mg de gemigliptina con 30 mg de pioglitazona, un sustrato de CYP2C8 y 3A4, no alteró significativamente la farmacocinética de gemigliptina.

**Ketoconazol:** la administración repetida de ketoconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A4, incrementó 1.9 veces la ABC de la fracción activa, la suma de gemigliptina y su metabolito activo.

**Rifampicina:** la administración repetida de rifampicina, un fuerte inductor de CYP3A4, disminuyó la ABC y  $C_{m\acute{a}x}$  de gemigliptina en 80% y 59%, respectivamente. La  $C_{m\acute{a}x}$  del metabolito activo de gemigliptina no se afectó significativamente, en tanto que disminuyó el ABC en 41%.

**Combinaciones no recomendadas:**

**Metformina:**

Existe un mayor riesgo de acidosis láctica si hay intoxicación aguda de alcohol (particularmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática), debido a la sustancia activa metformina de Zemimet® (ver sección 4.4). Se deberá evitar el consumo de alcohol y productos medicinales que contengan alcohol.

Las sustancias catiónicas que son eliminadas por secreción tubular renal (por ejemplo cimetidina) pueden interactuar con metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos demostró que



cimetidina, administrada a razón de 400 mg dos veces al día, incrementó la exposición sistémica de metformina (ABC) en 50% y la  $C_{máx}$  en 81%. Por consiguiente, se deberá considerar un estrecho monitoreo del control glucémico, ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de diabetes si se co-administran productos medicinales catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede causar insuficiencia renal, lo cual a su vez causa acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. Por consiguiente, se debe discontinuar Zemimet® antes o al momento de la prueba y no reanudarse sino hasta 48 horas después, y únicamente después de reevaluar la función renal y determinarla como normal.

Combinaciones que requieren precauciones para su uso:

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica o local), los agonistas beta 2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se deberá informar al paciente, y realizarle monitoreos de glucosa en sangre más frecuentes, especialmente al inicio del tratamiento con tales productos medicinales. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del producto medicinal anti-hiperglucémico durante la terapia con otros productos medicinales y al discontinuarlos.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

La dosis de Zemimet® debe individualizarse con base en el régimen actual, efectividad y tolerabilidad del paciente. La dosis deberá escalarse gradualmente, a fin de reducir los efectos secundarios gastrointestinales asociados con el componente metformina.

- La dosis inicial recomendada de Zemimet® recomendada para pacientes que requieren 50 mg de gemigliptina y que no están siendo tratados con metformina, a fin de reducir los efectos secundarios gastrointestinales producidos por esta, es de 50 mg de gemigliptina y 500 mg de metformina de liberación sostenida (Zemimet® 50/500) una vez al día, con un aumento de la dosis de la metformina a 1000 mg (Zemimet® 50/1000) en función del grado de control glucémico. A fin de incrementar la dosis diaria de metformina, por arriba de los 1000 mg que contiene Zemimet®, se recomienda co-administrar, a juicio del médico, una dosis de 500, 750 o 1,000 mg de metformina de liberación controlada.
- En pacientes cuyo control glucémico es inadecuado con monoterapia de metformina, o en pacientes cuyo control glucémico es inadecuado con combinación dual de metformina y sulfonilurea, la dosis diaria recomendada de Zemimet® es 50 mg de

gemigliptina y la dosis de metformina más cercana a la que ya se esté tomando. Al cambiar de metformina de liberación inmediata a metformina de liberación sostenida, se deberá monitorear estrechamente el control glucémico y se ajustará la dosis, con base en las mediciones de glucosa en sangre.

- Al usarse Zemimet® en combinación con una sulfonilurea, podría requerirse una dosis menor de sulfonilurea para obtener un adecuado control glucémico y reducir el riesgo de hipoglucemia.
- Para pacientes que cambien de coadministración de gemigliptina y metformina, se deberá iniciar Zemimet® a la dosis de gemigliptina y metformina que ya se esté tomando. Al cambiar de metformina de liberación inmediata a sostenida, se deberá monitorear estrechamente el control glucémico y se ajustará la dosis, con base en las mediciones de glucosa en sangre.

No se han realizado estudios que examinen específicamente la seguridad y eficacia de Zemimet® en pacientes previamente tratados con otros agentes antihiper glucémicos orales, y que cambiaron a Zemimet®. Cualquier cambio en la terapia de diabetes tipo 2 deberá realizarse con precaución y con un monitoreo apropiado, puesto que pueden ocurrir cambios en el control glucémico.

La máxima dosis diaria recomendada es 50 mg de gemigliptina y 2,000 mg de metformina de liberación prolongada, por lo que no deberá exceder la dosis recomendada de Zemimet®. Si se quiere llegar a la dosis máxima de metformina se debe de indicar metformina de liberación controlada.

Zemimet® debe tomarse entera, sin dividirse, molerse ni masticarse antes de tragarla.

Población pediátrica:

Aún no se ha establecido la seguridad y efectividad en niños y adolescentes. No hay datos disponibles.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto versión: 02, Fecha de la versión: 17 Mar16
- Información para prescribir versión: 02, Fecha de la versión: 17 Mar16

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

**Composición:**

Cada tableta contiene gemigliptina tartrato sesquihidrato 68.90 mg equivalente a gemigliptina 50 mg, metformina clorhidrato 1000 mg

Cada tableta contiene gemigliptina tartrato sesquihidrato 68.90 mg equivalente a gemigliptina 50 mg, metformina clorhidrato 500 mg

**Forma farmacéutica:** Tabletas recubiertas de Liberación sostenida

**Indicaciones:** Zemimet® está indicado como adjunto a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Zemimet® puede ser administrado

- 1) En pacientes con un inadecuado control glucémico con la dosis máxima tolerada de metformina sola.
- 2) En combinación con sulfonilurea en pacientes con un inadecuado control con una dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.

En pacientes que vienen recibiendo la combinación de metformina y gemigliptina en tabletas separadas

**Contraindicaciones:** Zemimet® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes
- No debe usarse especialmente en pacientes que han tenido cualquier reacción grave de anafilaxia a los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4).Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal moderada y severa, insuficiencia o disfunción renal (es decir niveles de creatinina sérica > 135 µmol/L en hombres y > 110 µmol/L en mujeres)
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, como:
  - Deshidratación
  - Infección severa
  - Choque
  - Administración intravascular de agentes de contraste yodados
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia de tejidos, como:

- Paro cardíaco o respiratorio
- Infarto del miocardio reciente
- Choque
- Insuficiencia hepática
- Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo
- Lactancia
- Diabetes mellitus tipo 1 y tampoco debe usarse para el tratamiento de la acetosis diabética.
- En niños y adolescentes menores de 12 años

#### Precauciones y advertencias:

- Reacción de hipersensibilidad
- Pancreatitis aguda
- Uso con productos medicinales que causan hipoglucemia
- Artralgia severa e incapacitante
- Acidosis láctica
- Función renal
- Cirugía
- Administración de agentes de contraste yodados
- Todos los pacientes deberán continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deberán continuar la dieta con restricción de energía.
- Se deberán realizar regularmente las pruebas usuales de laboratorio para el monitoreo de la diabetes

#### Reacciones adversas:

#### Gemigliptina:

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas que se han reportado durante 6 estudios clínicos aleatorios y controlados.

Las reacciones adversas se presentan por SOC (Clasificación por grupos y sistemas) y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy comunes ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco comunes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1000$ ) y desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por grupos y sistemas Reacción adversa	Frecuencia N = 1,080
Trastornos gastrointestinales	

Malestar abdominal	Poco común
Dolor abdominal superior	Poco común
Constipación	Poco común
Diarrea	Poco común
Dispepsia	Común
Erucción	Poco común
Trastorno gástrico	Poco común
Úlcera gástrica	Poco común
Gastritis hemorrágica	Poco común
Trastorno gastrointestinal	Poco común
Hiperclorhidria	Poco común
Náusea	Poco común
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>	
Malestar	Poco común
Inflamación	Poco común
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Bacteriuria asintomática	Poco común
Nasofaringitis	Poco común
Infección de tracto respiratorio superior	Poco común
Infección del tracto urinario	Poco común
<b>Investigaciones</b>	
Alanina aminotransferasa anormal	Poco común
Alanina aminotransferasa incrementada	Poco común
Amilasa incrementada	Poco común
Creatina cinasa en sangre incrementada	Poco común
Enzima hepática incrementada	Poco común
Lipasa incrementada	Poco común
Enzimas pancreáticas incrementadas	Poco común
Disminución de peso	Poco común
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	
Disminución del apetito	Poco común
Hipertrigliceridemia	Poco común
Hipoglucemia	Poco común
Hipoglucemia inadvertida	Poco común
<b>Trastornos musculoesqueléticos y de tejidos conjuntivos</b>	
Artralgia	Poco común

Mialgia	Poco común
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Neuropatía diabética	Poco común
Mareo	Poco común
Cefalea	Poco común
Hipoestesia	Poco común
Cefalea tensional	Poco común
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Insomnio	Poco común
<b>Trastornos mamarios y del sistema reproductivo</b>	
Prurito vulvovaginal	Poco común
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>	
Epistaxis	Poco común
<b>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</b>	
Reacción de fotosensibilidad	Poco común
Prurito	Poco común
Prurito generalizado	Poco común
Erupción	Poco común
Urticaria	Poco común

### Metformina:

### Frecuencia de reacciones adversas por clasificación por grupos y sistemas tratados con metformina

Clasificación por grupos y sistemas Reacción adversa	Frecuencia
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Anemia hemolítica	Desconocida
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	
Acidosis láctica	Muy rara
Deficiencia de vitamina B12	Muy rara
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Sabor metálico	Común
Encefalopatía	Desconocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Síntomas gastrointestinales	Muy común
<b>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</b>	
Eritema,	Muy rara
Fotosensibilidad	Desconocida
<b>Investigaciones</b>	

Reducción del nivel de tirotrópina en pacientes con hipotiroidismo	Desconocida
Hipomagnesemia en el contexto de diarrea	Desconocida

### Interacciones:

La co-administración de dosis múltiples de gemigliptina y metformina no alteraron significativamente la farmacocinética de gemigliptina o metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

### Gemigliptina:

La enzima que metaboliza gemigliptina es CYP3A4. Los estudios *in vitro* indican que gemigliptina no es inhibidora de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ó 3A4, y tampoco induce CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ó 3A4. Por consiguiente, es poco probable que gemigliptina cause interacciones con otros fármacos que utilizan estas vías metabólicas. Asimismo, los estudios *in vitro* indican que gemigliptina no induce glicoproteína p (gp-p), e inhibe ligeramente el transporte mediado por gp-p a altas concentraciones. Por consiguiente, es poco probable que gemigliptina cause interacciones con otros sustratos gp-p a concentraciones terapéuticas.

### Efectos de gemigliptina sobre otros fármacos:

En estudios clínicos, gemigliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina y pioglitazona, produciendo evidencias *in vivo* de poca propensión a causar interacciones medicamentosas con sustratos de CYP3A4, CYP2C8 y transportadores de cationes orgánicos (OCT).

**Metformina:** la co-administración repetida de 50 mg de gemigliptina con 2 000 mg de metformina, un sustrato de OCT1 y OCT2, disminuyó la  $C_{máx}$  de metformina en 13%, aunque no afectó el área bajo la curva (ABC) de metformina.

**Pioglitazona:** la co-administración repetida de 200 mg de gemigliptina con 30 mg de pioglitazona, un sustrato de CYP2C8 y 3A4, disminuyó la ABC y  $C_{máx}$  de pioglitazona en 15% y 17%, respectivamente. Sin embargo, no modificó la ABC y  $C_{máx}$  de los metabolitos activos de pioglitazona.

### Efectos de otros productos médicos sobre gemigliptin:

En estudios clínicos, la metformina y la pioglitazona no alteraron significativamente la farmacocinética de gemigliptina. El ketoconazol no alteró significativamente la farmacocinética de gemigliptina. Por consiguiente, los inhibidores potentes y moderados de CYP3A4 no causan interacciones medicamentosas clínicamente significativas. En cambio, la rifampicina disminuyó

significativamente la exposición de gemigliptina. Por consiguiente, no se recomienda la co-administración con otros inductores fuertes de CYP3A4, incluyendo rifampicina (rifampina), dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina y fenobarbital.

**Metformina:** la co-administración repetida de 50 mg de gemigliptina con 2 000 mg de metformina, un sustrato de OCT1 y OCT2, no alteró significativamente la farmacocinética de gemigliptina.

**Pioglitazona:** la co-administración repetida de 200 mg de gemigliptina con 30 mg de pioglitazona, un sustrato de CYP2C8 y 3A4, no alteró significativamente la farmacocinética de gemigliptina.

**Ketoconazol:** la administración repetida de ketoconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A4, incrementó 1.9 veces la ABC de la fracción activa, la suma de gemigliptina y su metabolito activo.

**Rifampicina:** la administración repetida de rifampicina, un fuerte inductor de CYP3A4, disminuyó la ABC y  $C_{máx}$  de gemigliptina en 80% y 59%, respectivamente. La  $C_{máx}$  del metabolito activo de gemigliptina no se afectó significativamente, en tanto que disminuyó el ABC en 41%.

#### Combinaciones no recomendadas:

##### Metformina:

Existe un mayor riesgo de acidosis láctica si hay intoxicación aguda de alcohol (particularmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática), debido a la sustancia activa metformina de Zemimet® (ver sección 4.4). Se deberá evitar el consumo de alcohol y productos medicinales que contengan alcohol.

Las sustancias catiónicas que son eliminadas por secreción tubular renal (por ejemplo cimetidina) pueden interactuar con metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos demostró que cimetidina, administrada a razón de 400 mg dos veces al día, incrementó la exposición sistémica de metformina (ABC) en 50% y la  $C_{máx}$  en 81%. Por consiguiente, se deberá considerar un estrecho monitoreo del control glucémico, ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de diabetes si se co-administran productos medicinales catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede causar insuficiencia renal, lo cual a su vez causa acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. Por consiguiente, se debe



descontinuar Zemimet® antes o al momento de la prueba y no reanudarse sino hasta 48 horas después, y únicamente después de reevaluar la función renal y determinarla como normal.

**Combinaciones que requieren precauciones para su uso:**

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica o local), los agonistas beta 2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se deberá informar al paciente, y realizarle monitoreos de glucosa en sangre más frecuentes, especialmente al inicio del tratamiento con tales productos medicinales. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del producto medicinal anti-hiperglucémico durante la terapia con otros productos medicinales y al discontinuarlos.

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Posología:**

La dosis de Zemimet® debe individualizarse con base en el régimen actual, efectividad y tolerabilidad del paciente. La dosis deberá escalarse gradualmente, a fin de reducir los efectos secundarios gastrointestinales asociados con el componente metformina.

- La dosis inicial recomendada de Zemimet® recomendada para pacientes que requieren 50 mg de gemigliptina y que no están siendo tratados con metformina, a fin de reducir los efectos secundarios gastrointestinales producidos por esta, es de 50 mg de gemigliptina y 500 mg de metformina de liberación sostenida (Zemimet® 50/500) una vez al día, con un aumento de la dosis de la metformina a 1000 mg (Zemimet® 50/1000) en función del grado de control glucémico. A fin de incrementar la dosis diaria de metformina, por arriba de los 1000 mg que contiene Zemimet®, se recomienda co-administrar, a juicio del médico, una dosis de 500, 750 o 1,000 mg de metformina de liberación controlada.
- En pacientes cuyo control glucémico es inadecuado con monoterapia de metformina, o en pacientes cuyo control glucémico es inadecuado con combinación dual de metformina y sulfonilurea, la dosis diaria recomendada de Zemimet® es 50 mg de gemigliptina y la dosis de metformina más cercana a la que ya se esté tomando. Al cambiar de metformina de liberación inmediata a metformina de liberación sostenida, se deberá monitorear estrechamente el control glucémico y se ajustará la dosis, con base en las mediciones de glucosa en sangre.
- Al usarse Zemimet® en combinación con una sulfonilurea, podría requerirse

una dosis menor de sulfonilurea para obtener un adecuado control glucémico y reducir el riesgo de hipoglucemia.

- Para pacientes que cambien de coadministración de gemigliptina y metformina, se deberá iniciar Zemimet® a la dosis de gemigliptina y metformina que ya se esté tomando. Al cambiar de metformina de liberación inmediata a sostenida, se deberá monitorear estrechamente el control glucémico y se ajustará la dosis, con base en las mediciones de glucosa en sangre.

No se han realizado estudios que examinen específicamente la seguridad y eficacia de Zemimet® en pacientes previamente tratados con otros agentes antihiper glucémicos orales, y que cambiaron a Zemimet®. Cualquier cambio en la terapia de diabetes tipo 2 deberá realizarse con precaución y con un monitoreo apropiado, puesto que pueden ocurrir cambios en el control glucémico.

La máxima dosis diaria recomendada es 50 mg de gemigliptina y 2,000 mg de metformina de liberación prolongada, por lo que no deberá exceder la dosis recomendada de Zemimet®. Si se quiere llegar a la dosis máxima de metformina se debe de indicar metformina de liberación controlada.

Zemimet® debe tomarse entera, sin dividirse, molerse ni masticarse antes de tragarla.

#### Población pediátrica:

Aún no se ha establecido la seguridad y efectividad en niños y adolescentes. No hay datos disponibles.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la indicación conceptuada.

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

### 3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

#### 3.1.5.1. TOLNAFTATO 1%

Expediente : 20107141  
 Radicado : 2016036580  
 Fecha : 18/03/2016  
 Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A., RETYCOL  
 Fabricante : Laboratorios Rety de Colombia S.A., RETYCOL

Composición: Cada 100 g de producto contiene tolnaftato 1.00 g

Forma farmacéutica: Espuma

Indicaciones: Antimicótico de uso tópico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Tolnaftato o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

No utilice otros productos para la piel sobre a la zona afectada sin consultar a su médico. Se recomienda usar zapatos ventilados y cambiar medias y zapatos, al menos una vez al día.

Evitar vendajes oclusivos no transpirables, ya que favorecen la absorción sistémica.

Advertencias:

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

Reacciones adversas: Las reacciones adversas en la piel ocurren raramente, estas incluyen irritación y dermatitis de contacto.

Interacciones: No hay estudios de interacciones con otros medicamentos hasta la fecha.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis usual para niños mayores de 2 años, adolescentes y adultos: Aplicar el producto hasta cubrir la zona afectada, dos veces al día, durante tres o cuatro semanas. Si olvida una dosis de este medicamento, aplíquelo lo más pronto posible. Sin embargo, si es casi la hora de su próxima dosis, omita la dosis olvidada y vuelva a su horario regular.

Vía de Administración: Tópica

Condición de Venta: Venta Libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica 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 producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada 100 g de producto contiene tolnaftato 1.00 g

**Forma farmacéutica:** Espuma

**Indicaciones:** Antimicótico de uso tópico

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al Tolnaftato o a cualquiera de los excipientes

**Precauciones y Advertencias:**

**Precauciones:**

No utilice otros productos para la piel sobre a la zona afectada sin consultar a su médico. Se recomienda usar zapatos ventilados y cambiar medias y zapatos, al menos una vez al día.

Evitar vendajes oclusivos no transpirables, ya que favorecen la absorción sistémica.

**Advertencias:**

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

**Reacciones adversas:** Las reacciones adversas en la piel ocurren raramente, estas incluyen irritación y dermatitis de contacto.

**Interacciones:** No hay estudios de interacciones con otros medicamentos hasta la fecha.

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Dosis usual para niños mayores de 2 años, adolescentes y adultos:** Aplicar el producto hasta cubrir la zona afectada, dos veces al día, durante tres o cuatro semanas. Si olvida una dosis de este medicamento, aplíquelo lo más pronto

posible. Sin embargo, si es casi la hora de su próxima dosis, omita la dosis olvidada y vuelva a su horario regular.

**Vía de Administración: Tópica**

**Condición de Venta: Venta Libre**

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

### 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

#### 3.1.6.1. ZYTIGA®

Expediente : 20105885  
 Radicado : 2016020828  
 Fecha : 19/02/2016  
 Interesado : Janssen Cilag S.A  
 Fabricante : Patheon France

Composición: Cada tableta recubierta contiene: Abiraterona acetato 250 mg y 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Zytiga®, junto con prednisona o prednisolona, está indicado para: Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no presenten síntomas o estos sean muy leves, tras no haber tenido éxito con el tratamiento de privación de andrógenos. El tratamiento del cáncer metastásico de próstata avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa con un taxano.

Contraindicaciones: Embarazo

Precauciones y Advertencias: Hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos a causa de un exceso de mineralocorticoides

Reacciones adversas: Edema periférico, hipocaliemia, hipertensión, infección del tracto urinario, hematuria, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, dispepsia y fracturas

Interacciones: No administrarse con alimentos. Dextrometorfano, medicamentos activados o metabolizados por CYP2D6

Dosificación y Grupo Etario: 1000 mg (dos tabletas de 500 mg o cuatro tabletas de 250 mg)

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Nueva indicación
- Información para prescribir versión enero 4 de 2016

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

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene: Abiraterona acetato 250 mg y 500 mg

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

**Indicaciones:** Zytiga<sup>®</sup>, junto con prednisona o prednisolona, está indicado para: Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no presenten síntomas o estos sean muy leves, tras no haber tenido éxito con el tratamiento de privación de andrógenos. El tratamiento del cáncer metastásico de próstata avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa con un taxano.

**Contraindicaciones:** Embarazo

**Precauciones y Advertencias:** Hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos a causa de un exceso de mineralocorticoides

**Reacciones adversas:** Edema periférico, hipocaliemia, hipertensión, infección del tracto urinario, hematuria, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, dispepsia y fracturas

**Interacciones: No administrarse con alimentos. Dextrometorfano, medicamentos activados o metabolizados por CYP2D6**

**Dosificación y Grupo Etario: 1000 mg (dos tabletas de 500 mg o cuatro tabletas de 250 mg)**

**Vía de Administración: Oral**

**Condición de Venta: Venta con fórmula médica**

**Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala crecomienda aprobar la Información para prescribir versión enero 4 de 2016, para el producto de la referencia.**

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

### **3.1.6.2. IBUPROFENO 400 mg/CAFEÍNA 100 mg**

Expediente : 20106906  
 Radicado : 2016033729  
 Fecha : 15/03/2016  
 Interesado : Pfizer S.A.S  
 Fabricante : Catalent Argentina S.A.I.C

Composición: Cada cápsula blanda contiene Ibuprofeno 400 mg, Cafeína 100 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Analgésico no narcótico y antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la cafeína, al ibuprofeno o a cualquier otro componente del producto, a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) manifestadas por: broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, historia previa o actual de úlcera péptica ó gastrointestinal, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo. Cirugía de derivación arterial coronaria (Bypass)

### Precauciones y Advertencias:

Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de administrarlo si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) u otro medicamento. La administración concomitante con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo. Administrar con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30mL/min). Limite la administración de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. Consulte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando. En caso de sobredosisificación accidental, descontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata

### Reacciones adversas:

Los siguientes efectos pueden estar asociados a los principios activos del producto y están listados de acuerdo al sistema de órganos correspondiente:

#### Ibuprofeno:

##### Sangre y sistema linfático:

Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia.

#### Cardíaco:

Falla cardiaca, infarto de miocardio, angina de pecho.

#### Oído y laberinto:

Tinnitus y vértigo.

#### Ojos:

Alteraciones visuales.



#### Gastrointestinal:

Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hematemesis, melena, ulceración en la boca, náusea, dolor abdominal alto y vómito.

#### General y sitio de administración:

Edema, hinchazón y edema periférico.

#### Hepatobiliar:

Trastornos hepáticos, función hepática anormal, hepatitis e ictericia.

#### Sistema inmune:

Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.

#### Infecciones e infestaciones:

Meningitis aséptica, meningitis.

#### Resultados de laboratorio:

Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.

#### Sistema nervioso:

Mareo, cefalea, accidente cerebrovascular.

#### Psiquiátrico:

Nerviosismo.

#### Renal y urinario:

Hematuria, nefritis intersticial, falla renal, síndrome nefrótico, proteinuria, y necrosis papilar renal.

#### Respiratorio, tórax y mediastino:

Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.

#### Piel y tejido subcutáneo:

Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria.

#### Vascular:

Hipertensión.

Cafeína:  
Gastrointestinal:  
Irritación gastrointestinal

Neurológico:  
Insomnio.

Psiquiátrico:  
Agitación, nerviosismo.

Interacciones:

Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal. (Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años: Tome 1 cápsula blanda cada 8 horas. No exceder de 3 cápsulas blandas en 24 horas. No se recomienda para menores de 12 años de edad.

Vía de Administración: Vía Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir versión LLD\_Col\_PCH-CDSv13.0\_28Feb2012\_v1

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

### 3.1.6.3. NAPROXENO SÓDICO 241mg + ACETAMINOFÉN 250mg

Expediente : 20106866  
 Radicado : 2016033145  
 Fecha : 14/03/2016  
 Interesado : Procaps S.A.  
 Fabricante : Procaps S.A.

#### Composición:

Cada cápsula blanda de gelatina contiene naproxeno sódico 241 mg, acetaminofén 250 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina

Indicaciones: Antipirético, Analgésico, antiinflamatorio, tratamiento del dolor leve a moderado, especialmente cuando se requiere también acción antiinflamatoria.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a sus excipientes, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o AINES, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica, disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo y lactancia, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). En insuficiencia hepática moderada, se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

#### Precauciones y Advertencias:

–Naproxeno deberá administrarse bajo vigilancia estrecha en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal. Es posible que los pacientes con función cardíaca comprometida, puedan tener un mayor riesgo de retención de agua y sodio. El uso concomitante de naproxeno y acetaminofén puede ocasionar somnolencia y/o mareo, por lo que deberán extremarse las precauciones al conducir o realizar labores que involucren precisión psicomotora. No se utilice con otros productos que contengan acetaminofén.

–El uso prolongado de analgésicos y AINEs se asocia con nefropatía. El uso continuo a largo plazo de acetaminofén puede condicionar daño hepático.

### Reacciones adversas:

En ocasiones, el tratamiento con Naproxeno/Acetaminofén puede dar lugar a molestias como dolor abdominal, náuseas, diarrea, estreñimiento, cefalea, somnolencia y mareos. Si cualquiera de estos efectos persiste o empeora, consulte con su médico lo más pronto posible. Informe a su médico de forma inmediata si usted experimenta cualquiera de los siguientes síntomas durante el tratamiento con Naproxeno/Acetaminofén: dificultad para respirar, dolor de pecho, debilidad en alguna parte de su cuerpo, dificultad para hablar, edema de la cara.

### Interacciones:

El naproxeno puede incrementar el efecto de anticoagulantes orales y de la heparina, incrementar el efecto de los hipoglucemiantes orales, aumentar la concentración plasmática del litio, aumentar la toxicidad del metotrexate, disminuir la actividad de los diuréticos y la efectividad de los antihipertensivos. En pacientes que reciben fenitoína puede ser necesario controlar su nivel plasmático y regular la dosis. La administración concomitante de acetaminofén con etanol o con dosis altas o administración prolongada de drogas inductoras de enzimas microsomales hepáticas (barbitúricos, carbamazepina, isoniazida, rifampicina, hidantoínas). Aumenta su potencial hepatotóxico. Los  $\beta$ -bloqueadores incrementan los efectos farmacológicos del acetaminofén, mientras que los anticonceptivos orales disminuyen su vida media. Acetaminofén puede disminuir los efectos de lamotrigina, diuréticos y zidovudine. No se han descrito interacciones entre acetaminofén y naproxeno.

### Dosificación y Grupo Etario:

La recomendada es de 2 cápsulas como inicio de tratamiento, y continuar posteriormente con una cápsula cada 8 horas o de acuerdo a criterio médico.

### Vía de Administración: Oral

### Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir radicada bajo número 2016033145

**CONCEPTO:** En aras a racionalizar las concentraciones de los principios activos en Normas el interesado debe justificar la concentración de 241 mg naproxeno sódico frente a las ya aceptadas para naproxeno.

Adicionalmente, la Sala considera que las contraindicaciones, precauciones y advertencias están incompletas y no se presenta grupo etario.

#### 3.1.6.4. DOL END 325 mg

Expediente : 20107017  
 Radicado : 2016035271  
 Fecha : 17/03/2016  
 Interesado : Farmatech S.A.  
 Fabricante : Farmatech S.A.

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 325.000 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones: Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas. El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación. Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol. Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4g. Si el dolor se mantiene durante más de 5 días o la fiebre durante más de 3 días, o empeoran o aparecen otros síntomas, se debe reevaluar la situación clínica. Cuando se requiera la administración de dosis inferiores a 500 mg de paracetamol por toma se deberán emplear otras presentaciones de paracetamol que se adapten a la dosificación requerida.

**Advertencias:** Se debe administrar el paracetamol con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos). La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático. En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.

**Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas que más se han informado durante el periodo de utilización de paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

Raras ( $\geq 1/10.000$ , ( $\geq 1/1.000$ ):

Trastornos vasculares: Hipotensión

Trastornos hepato biliares: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Malestar

Muy raras ( $\geq 1/10.000$ ):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipoglucemia

Trastornos hepato biliares: Hepatotoxicidad (ictericia)

Trastornos renales y urinarios: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

**Interacciones:** Existe la posibilidad de interacciones medicamentosas con el cloranfenicol, la fenitoína, la carbamazepina, el acenocoumarol, la warfarina sódica y la zidovudina.

**Dosificación y Grupo Etario:**

Máximo 3 g por día, administrando no más de una tableta de 500 mg por toma. Para los niños la dosis máxima es 40 mg /Kg por día, repartida en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma.

**Vía de Administración:** Oral

**Condición de Venta:** Venta Libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación farmacológica de la nueva concentración 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 producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada tableta contiene acetaminofén 325.000 mg

**Forma farmacéutica:** Tabletas

**Indicaciones:** Analgésico, antipirético.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al acetaminofén. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

**Precauciones y Advertencias:**

**Precauciones:** Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas. El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación. Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol. Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4g. Si el dolor se mantiene durante más de 5 días o la fiebre durante más de 3 días, o empeoran o aparecen otros síntomas, se debe reevaluar la situación clínica. Cuando se requiera la administración de dosis inferiores a 500 mg de paracetamol por toma se deberán emplear otras presentaciones de paracetamol que se adapten a la dosificación requerida.

**Advertencias:** Se debe administrar el paracetamol con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos). La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático. En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.

### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que más se han informado durante el periodo de utilización de paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

**Raras ( $\geq 1/10.000$ , ( $\geq 1/1.000$ ):**

**Trastornos vasculares: Hipotensión**

**Trastornos hepatobiliares: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas**

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Malestar**

**Muy raras ( $\geq 1/10.000$ ):**

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.**

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipoglucemia**

**Trastornos hepatobiliares: Hepatotoxicidad (ictericia)**

**Trastornos renales y urinarios: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos**

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.**

**Interacciones: Existe la posibilidad de interacciones medicamentosas con el cloranfenicol, la fenitoína, la carbamazepina, el acenocoumarol, la warfarina sódica y la zidovudina.**

### Dosificación y Grupo Etario:

Máximo 3 g por día, administrando no más de una tableta de 325 mg por toma. Para los niños la dosis máxima es 40 mg /Kg por día, repartida en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma.

**Vía de Administración: Oral**

**Condición de Venta: Venta Libre**

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



### 3.1.6.5. DEFEROL 50,000 UI

Expediente : 20107044  
 Radicado : 2016035552  
 Fecha : 17/03/2016  
 Interesado : Procaps S.A.  
 Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene colecalciferol 50,000 UI

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D.

Contraindicaciones: Contraindicado en enfermedades asociadas con hipercalcemia, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vitamina D3, a algunos de los excipientes de la fórmula o a otros fármacos de la misma clase, o cuando exista evidencia de antecedentes de toxicidad a la vitamina D3.

Precauciones y Advertencias:

– En caso de insuficiencia hepática o biliar se puede producir una incapacidad para absorber el colecalciferol, al no producirse sales biliares. De igual forma, el hígado es necesario para producir el calcidiol, por lo que en caso de insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D. El riñón da lugar al calcitriol, y en caso de insuficiencia renal grave (ClCr menor a 30 ml/minuto), puede producirse una disminución importante de los efectos farmacológicos de la vitamina D. La 1-alfa-hidroxilasa es activada por la paratohormona, por lo que en hiporatiroidismo se puede disminuir la actividad del colecalciferol. En pacientes con arritmia cardíaca y tratamiento con vitamina D se debe monitorizar en todo momento la calcemia, ya que podría producir arritmias. Se debe controlar la calcemia en pacientes con litiasis renal en tratamiento con vitamina D, dado que el incremento en la absorción del calcio puede agravar el cuadro. En caso de tratamiento con digitálicos se deben controlar los niveles de calcemia en aquellos que reciban conjuntamente calcio o suplementos de vitamina D, ya que la hipercalcemia puede potenciar los efectos y toxicidad de la digoxina. Precaución en pacientes con patologías que afecten la capacidad del intestino para absorber la vitamina D, como síndrome de malabsorción, enfermedad de Crohn o en resecciones quirúrgicas intestinales.

Reacciones adversas:

Los eventos adversos más frecuentes son: sensación de fatiga, somnolencia, cefalea, pérdida de apetito, sequedad bucal, sabor metálico en la boca, náuseas y vómitos. La ingesta excesiva de vitamina D puede ocasionar síntomas de toxicidad. Dosis diarias igual o superior a 50,000 UI pueden causar síntomas tóxicos en niños y adultos, tales como hipercalcemia, vómitos, dolor abdominal, sed excesiva, poliuria, diarrea y deshidratación.

Interacciones: La administración de vitamina D puede disminuir la absorción de los siguientes fármacos: colestiramina y corticoesteroides. Puede haber riesgo de hipercalcemia con preparados de calcio a dosis elevadas y diuréticos tiazídicos. Hasta el momento se ha demostrado una interacción importante entre la vitamina D y anticonvulsivantes como fenobarbital y difenilhidantoína sódica. En estos casos las concentraciones plasmáticas de 25(OH) vitamina D se reducen al parecer debido a que estos anticonvulsivantes aceleran su metabolismo a productos inactivos. Aparentemente los glucocorticoides también aceleran la depuración o eliminación de la vitamina D.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis recomendada: 1 cápsula semanal por 4 a 8 semanas, seguida de una capsula mensual o de acuerdo a criterio médico.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir versión radicado bajo el número de la referencia

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con estudios clínicos el esquema posológico con la concentración propuesta por cuanto lo presentado no es suficiente para determinar su seguridad y eficacia.

### 3.1.6.6. ÁCIDO ASCÓRBICO 500 mg/1 mL

Expediente : 20107138

Radicado : 2016036559  
 Fecha : 18/03/2016  
 Interesado : Mylan Institutional LLC  
 Fabricante : Mylan Teoranta

Composición: Cada mL contiene ácido ascórbico 500 mg

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Ácido Ascórbico es recomendado para la prevención y tratamiento de escorbuto. Su administración parenteral es deseable para pacientes con deficiencia aguda o para aquellos cuya absorción de ingesta oral de Ácido Ascórbico es incierta. Síntomas de leve deficiencia puede incluir fallas en huesos y desarrollo de dientes, gingivitis, sangrado de encías y aflojo de dientes. Estados febriles, enfermedad crónica e infección (neumonía, tos ferina, tuberculosis, difteria, sinusitis, fiebre reumática, etc.) incrementa la necesidad de ácido ascórbico.

Contraindicaciones: Puede ocurrir oxalosis con la administración parenteral de dosis altas de vitamina C. Dosis elevadas de vitamina C pueden ser peligrosas en pacientes con hemocromatosis homocigótica o heterogénea, talasemia o anemia sideroblástica. La administración de altas dosis de vitamina C parenteral se ha asociado a daño renal severo así como a oxalosis metastásica con arritmias cardíacas.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Diabetes, pacientes propensos a los cálculos renales, aquellos sometidos a pruebas de sangre oculta en heces y con dietas restringidas en sodio o terapia anticoagulante no deben tomar dosis excesivas de ácido ascórbico durante un periodo prolongado de tiempo.

Precauciones Generales:

Inyección intravenosa demasiado rápida debe evitarse.

Test de Laboratorio: Los diabéticos que toman más de 500 mg de Ácido Ascórbico diario, pueden obtener falsas lecturas del test de glucosa en orina. Ácido Ascórbico no exógeno debe ser ingerido durante 48 a 72 horas antes de que se lleve a cabo el test de sangre oculta en heces dependiente de amina porque posibles resultados falso negativos pueden ocurrir.

Uso en Embarazo: Embarazo categoría C- estudios en reproducción animal no han sido conducidos con Ácido Ascórbico inyección. Tampoco es conocido si el Ácido Ascórbico inyectable puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada o puede afectar la capacidad de reproducción. Ácido Ascórbico inyectable debe ser entregado a la mujer embarazada solo si es claramente necesario.

Madres Lactantes: atención debe ser ejercitada cuando Ácido Ascórbico inyectable es administrada a la mujer lactante.

Reacciones adversas: Leve dolor transitorio puede ocurrir en el lugar de la inyección intramuscular y subcutánea. La administración demasiado rápida de la solución puede causar desmayos o mareos temporales

Interacciones: Evidencia limitada sugiere que el Ácido Ascórbico puede influenciar la intensidad y duración de Bishidroxicumarina.

Dosificación y Grupo Etario:

Ácido Ascórbico es usualmente administrado oralmente. Cuando la administración oral no es factible o cuando se sospecha de una malabsorción, el fármaco debe ser administrado intramuscular, intravenoso o subcutáneo.

Cuando se administra parenteralmente, la utilización de la vitamina es mejor según los informes después de la administración IM, la cual es la ruta parenteral preferida.

Para la inyección intravenosa, la dilución en un gran volumen parenteral, tales como Normal Salina o Glucosa es recomendada para minimizar las reacciones adversas asociadas con la inyección intravenosa.

La dosis promedio de protección de ácido ascórbico para adulto es de 70 a 150 mg al día. En presencia de escorbuto, dosis de 300 mg a 1 gramo diario es recomendado.

Sin embargo, tanto como 6 gramos han sido administrados parenteralmente a adultos normales sin evidencia de toxicidad.

Vía de Administración: Intravenoso, intramuscular o subcutáneo

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión octubre de 2012

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

### 3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

#### A) PRODUCTOS DE SINTESIS

##### 3.1.9.1. MYLANTA DOS

Expediente : 20015060  
 Radicado : 2016023582  
 Fecha : 25/02/2016  
 Interesado : Johnson & Johnson de Colombia S.A

Composición: Cada 100 mL contiene 8 g de Hidróxido de aluminio + 8 g de Hidróxido de magnesio + 6 g de Simeticona.

Forma farmacéutica: Suspensión Oral

Indicaciones: Antiácido gástrico, antilflatulento.

Contraindicaciones: No usar en apendicitis, sangrado gastrointestinal o rectal, hemorroides, diarrea crónica, colitis ulcerativa, ileostomía, obstrucción intestinal, alzheimer, pacientes con falla renal: aumenta el riesgo de hipermagnesemia, hipofosfatemia. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Constipación.

Advertencias: no tomar más de 12 cucharaditas al día. No usar la dosis máxima por más de 14 días. El uso prolongado puede provocar o agravar: osteomalacia y encefalopatía. No ingerir 2 horas antes o después de otros medicamentos, puede alterar su eficacia.

Precauciones: niños menores de 12 años

Reacciones adversas: sabor terroso: por el uso prolongado, dosis alta o insuficiencia renal: neurotoxicidad, constipación severa.

Interacciones no usar con: anticolinérgicos, quinolonas, digitálicos, antihistamínicos, ácido fólico, hierro, ketoconazol, fenotiazinas, fenitoínas, fosfatos, salicilatos, sucralfatos, tetraciclinas, vitamina d, isoniazida, mecamilamina, metenamina

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nueva dosificación:

Adultos y mayores de 12 años: 1 a 2 cucharaditas (5 a 10 mL) entre comidas y a la hora de acostarse. No tomar más de 12 cucharaditas al día. No usar la dosis máxima por más de 2 semanas. No administrar en niños menores de 12 años sin recomendación médica.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

No usar en: apendicitis, sangrado gastrointestinal o rectal, hemorroides, diarrea crónica, colitis ulcerativa, ileostomía, obstrucción intestinal, alzheimer, constipación. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Precauciones: No se recomienda el uso durante el embarazo y lactancia sin consultar a su médico. Precauciones, Reacciones Adversas, Interacciones, y más informaciones: ver texto en la caja.”

Estuche:

“Precauciones: El uso prolongado puede provocar o agravar: Osteomalacia y Encefalopatía. No ingerir 2 horas antes o después de otros medicamentos pues puede alterar la eficacia de éstos. Si está tomando otros medicamentos consulte un médico o farmacéutico antes de tomar Mylanta Dos. Pacientes en dieta restricta de magnesio o con falla renal deben consultar al médico antes de tomar Mylanta Dos debido al aumento del riesgo de hipermagnesemia, hipofosfatemia. No se recomienda el uso durante el embarazo y lactancia sin consultar a su médico. Contraindicaciones: No usar en: apendicitis, sangrado gastrointestinal o rectal, hemorroides, diarrea crónica, colitis ulcerativa, ileostomía, obstrucción intestinal, alzheimer, constipación. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

**Reacciones adversas:** El uso de Mylanta Dos puede causar: angioedema, hipersensibilidad, sensación de ardor en la boca y garganta, distorsión o disminución del sentido del paladar (ex. sabor terroso), constipación, diarrea, náusea, vómito, erupciones cutáneas y urticaria.

**Sobredosis:** El uso prolongado o en dosis mayores a las recomendadas de Mylanta Dos, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal, puede causar: neurotoxicidad (encefalopatía), constipación severa, hipercalcemia, anemia microcítica reversibles que no responde a la terapia de reemplazo de hierro, osteoartritis refractaria a vitamina D, náuseas, vómitos, rubor, somnolencia, hipotensión, cambios en el ECG, pérdida del reflejo del tendón, parálisis de los músculos voluntarios, depresión respiratoria, bloqueo cardíaco, paro cardíaco y depleción progresiva de fósforo, caracterizada por anorexia, malestar y debilidad muscular.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Consérvese el frasco bien cerrado a temperatura ambiente. No exceder de 30 °c. Venta libre, sin receta médica. Si los síntomas persisten o empeoran suspenda el uso y consulte a su médico.

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**

**Nueva dosificación:**

**Adultos y mayores de 12 años: 1 a 2 cucharaditas (5 a 10 mL) entre comidas y a la hora de acostarse. No tomar más de 12 cucharaditas al día. No usar la dosis máxima por más de 2 semanas. No administrar en niños menores de 12 años sin recomendación médica.**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

**Contraindicaciones:** Apendicitis, sangrado gastrointestinal o rectal, hemorroides, diarrea crónica, colitis ulcerativa, ileostomía, obstrucción intestinal, alzheimer, constipación. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

**Precauciones:** No se recomienda el uso durante el embarazo y lactancia sin consultar a su médico. Precauciones,

**Precauciones:** El uso prolongado puede provocar o agravar: Osteomalacia y Encefalopatía. No ingerir 2 horas antes o después de otros medicamentos pues puede alterar la eficacia de éstos. Si está tomando otros medicamentos consulte un médico o farmacéutico antes de tomar Mylanta Dos. Pacientes en dieta

restringida de magnesio o con falla renal deben consultar al médico antes de tomar Mylanta Dos debido al aumento del riesgo de hipermagnesemia, hipofosfatemia. No se recomienda el uso durante el embarazo y lactancia sin consultar a su médico. **Contraindicaciones:** No usar en: apendicitis, sangrado gastrointestinal o rectal, hemorroides, diarrea crónica, colitis ulcerativa, ileostomía, obstrucción intestinal, alzheimer, constipación. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

**Reacciones adversas:** El uso de Mylanta Dos puede causar: angioedema, hipersensibilidad, sensación de ardor en la boca y garganta, distorsión o disminución del sentido del paladar (ex. sabor terroso), constipación, diarrea, náusea, vómito, erupciones cutáneas y urticaria.

**Sobredosis:** El uso prolongado o en dosis mayores a las recomendadas de Mylanta Dos, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal, puede causar: neurotoxicidad (encefalopatía), constipación severa, hipercalcemia, anemia microcítica reversibles que no responde a la terapia de reemplazo de hierro, osteoartritis refractaria a vitamina D, náuseas, vómitos, rubor, somnolencia, hipotensión, cambios en el ECG, pérdida del reflejo del tendón, parálisis de los músculos voluntarios, depresión respiratoria, bloqueo cardíaco, paro cardíaco y depleción progresiva de fósforo, caracterizada por anorexia, malestar y debilidad muscular.

**Manténgase fuera del alcance de los niños. Consérvese el frasco bien cerrado a temperatura ambiente. No exceder de 30 °c. Venta libre, sin receta médica. Si los síntomas persisten o empeoran suspenda el uso y consulte a su médico.**

### 3.1.9.2. TETRALYSAL 300 mg CAPSULAS TETRALYSAL 150 mg CAPSULAS

Expediente : 19924729 / 201754  
Radicado : 2016031843 / 2016031846  
Fecha : 11/03/2016  
Interesado : Galderma de Colombia S.A.

#### Composición:

Cada capsula contiene 300mg de Limeciclina equivalente a Tetraciclina base  
Cada capsula contiene 150mg de Limeciclina equivalente a Tetraciclina base

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento del acné.



Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las tetraciclinas, trastornos hepáticos o renales graves. Durante el periodo de formación del tejido dentario (último trimestre del embarazo), periodo neonatal, primera infancia. Niños menores de 8 años, embarazo y lactancia.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Reacciones adversas.
- Información para prescribir Tetralysal -V01

Nueva dosificación:

Adultos:

La dosis habitual para el tratamiento crónico del acné es 1 cápsula al día: el tratamiento debe continuarse durante al menos 8 semanas.

Para otras infecciones, la dosis habitual es de 1 cápsula dos veces al día. Si se requieren dosis más elevadas, pueden administrarse 3-4 cápsulas a lo largo de 24 horas. Pueden administrarse dosis más bajas a modo de profilaxis.

En el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual deben ser tratados ambos miembros de la pareja.

Ancianos:

Al igual que con otras tetraciclinas, no se requiere un ajuste de dosis específico.

Población pediátrica:

No se recomienda en niños menores de 8 años. En niños mayores de 12 años se puede administrar la dosis para adultos.

Nuevas indicaciones:

Tetralysal está indicado en el tratamiento de infecciones causadas por organismos sensibles a la tetraciclina, entre ellas:

- Acné
- Infecciones de oído, nariz y garganta

- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica
- Infección gastrointestinal
- Infección de las vías urinarias
- Uretritis no gonocócica
- Tracoma
- Fiebre producida por rickettsias
- Infección de tejidos blandos

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otra tetraciclina, o a alguno de los excipientes.

Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal manifiesta y en niños menores de 8 años. No debe administrarse Tetralysal durante el embarazo y lactancia.

Nuevas reacciones adversas:

Sistema Corporal (MeDRA)	Frecuencia	Reacción adversa al fármaco
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Desconocido	Neutropenia Trombocitopenia
Trastornos oculares	Desconocido	Deterioro visual
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Náuseas Dolor abdominal Diarrea
	Desconocido	Glositis, enterocolitis Vómitos Epigastalgia (dolor en la parte superior gastrointestinal)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Desconocido	Pirexia
Trastornos hepatobiliares	Desconocido	Ictericia Hepatitis
Trastorno del sistema inmunitario	Desconocido	Hipersensibilidad Urticaria Edema angioneurótico Reacción anafiláctica
Investigaciones de Laboratorio	Desconocido	Transaminasas elevadas Fosfatasa alcalina en sangre aumentada Bilirrubina elevada en sangre

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Cefalea
	Desconocido	Mareo Hipertensión intracraneal
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Desconocido	Erupción eritematosa Reacción de fotosensibilidad Prurito Síndrome de Stevens-Johnson

#### Reacciones adversas generales a las tetraciclinas:

Con las tetraciclinas, se ha comunicado hipertensión intracraneal benigna y fontanelas protuberantes en bebés acompañado de posibles síntomas de cefalea, y deterioro visual que incluye visión borrosa, escotoma, diplopía o pérdida visual permanente.

Con las tetraciclinas en general se han comunicado los efectos adversos siguientes que pueden producirse con Tetralysal: disfagia, esofagitis, ulceración esofágica, pancreatitis, cambio de color de los dientes, hepatitis, insuficiencia hepática. Puede producirse discromía dental o hipoplasia del esmalte si se administra el producto a niños menores de 8 años.

Como sucede con todos los antibióticos, la proliferación excesiva de organismos no sensibles puede provocar candidiasis, colitis pseudomembranosa (proliferación excesiva de *Clostridium difficile*), glositis, estomatitis, vaginitis o enterocolitis estafilocócica.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, quedando así:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Reacciones adversas.**

#### Nuevas indicaciones:

**Tetralysal está indicado en el tratamiento de infecciones causadas por organismos sensibles a la tetraciclina, entre ellas:**

- **Acné**

- Infecciones de oído, nariz y garganta
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica
- Infección gastrointestinal
- Infección de las vías urinarias
- Uretritis no gonocócica
- Tracoma
- Fiebre producida por rickettsias
- Infección de tejidos blandos

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

**Nuevas contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otra tetraciclina, o a alguno de los excipientes.

Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal manifiesta y en niños menores de 8 años. No debe administrarse Tetralysal durante el embarazo y lactancia.

**Nuevas reacciones adversas:**

Sistema Corporal (MeDRA)	Frecuencia	Reacción adversa al fármaco
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Desconocido	Neutropenia Trombocitopenia
Trastornos oculares	Desconocido	Deterioro visual
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Náuseas Dolor abdominal Diarrea
	Desconocido	Glositis, enterocolitis Vómitos Epigastralgia (dolor en la parte superior gastrointestinal)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Desconocido	Pirexia
Trastornos hepatobiliares	Desconocido	Ictericia Hepatitis
Trastorno del sistema inmunitario	Desconocido	Hipersensibilidad Urticaria Edema angioneurótico Reacción anafiláctica
Investigaciones de Laboratorio	Desconocido	Transaminasas elevadas Fosfatasa alcalina en sangre

		aumentada Bilirrubina elevada en sangre
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Cefalea
	Desconocido	Mareo Hipertensión intracraneal
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Desconocido	Erupción eritematosa Reacción de fotosensibilidad Prurito Síndrome de Stevens-Johnson

### Reacciones adversas generales a las tetraciclinas:

Con las tetraciclinas, se ha comunicado hipertensión intracraneal benigna y fontanelas protuberantes en bebés acompañado de posibles síntomas de cefalea, y deterioro visual que incluye visión borrosa, escotoma, diplopía o pérdida visual permanente.

Con las tetraciclinas en general se han comunicado los efectos adversos siguientes que pueden producirse con Tetralsal: disfagia, esofagitis, ulceración esofágica, pancreatitis, cambio de color de los dientes, hepatitis, insuficiencia hepática. Puede producirse discromía dental o hipoplasia del esmalte si se administra el producto a niños menores de 8 años.

Como sucede con todos los antibióticos, la proliferación excesiva de organismos no sensibles puede provocar candidiasis, colitis pseudomembranosa (proliferación excesiva de *Clostridium difficile*), glositis, estomatitis, vaginitis o enterocolitis estafilocócica.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

En cuanto a la dosificación propuesta, la Sala considera que el interesado debe aclararla de acuerdo con las patologías y ajustar la información para preescribir con esta información.

### 3.1.9.3. JALRA® 50 mg TABLETAS

Expediente : 20005969  
Radicado : 2016033707  
Fecha : 15/03/2016  
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de vidagliptina.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Jalra® está indicado en monoterapia como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes de tipo 2. En biterapia con metformina, una sulfonilúrea (SU), una tiazolidindiona (TZD) o con insulina, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con un antidiabético no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia.

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

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

Generales:

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

- Disfunción hepática:

No se recomienda el uso de Jalra® en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de alt o ast previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el lsn.

-Supervisión de las enzimas hepáticas:

Se han comunicado casos esporádicos de disfunción hepática (incluso hepatitis). En esos casos, los pacientes eran generalmente asintomáticos, no hubo secuelas clínicas y las pruebas de la función hepática volvieron a dar resultados normales tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Jalra®. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Jalra® y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática regulares hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento

con Jalra® si la elevación de ast o alt es persistentemente igual o superior a tres veces el límite superior de la normalidad (ISN). Los pacientes con signos de ictericia u otros signos indicativos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Jalra® y consultar inmediatamente al médico. No se debe reanudar el tratamiento con vildagliptina tras la retirada de Jalra® y la normalización de la función hepática.

- insuficiencia cardíaca:

Un ensayo clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la nyha reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con el placebo. la experiencia clínica en pacientes de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina sigue siendo escasa y los resultados no son concluyentes.

No existen antecedentes de uso de la vildagliptina en ensayos clínicos con pacientes de la clase funcional IV de la NYHA, de modo que no se recomienda el uso de Jalra® en dichos pacientes.

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

- Modificación de posología y administración:
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0791-s
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0791-s
- Declaración Sucinta versión 2015-PSB/GLC-0791-s

Nuevas posología y administración:

Posología

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

La dosis recomendada de Jalra es de 50 mg una vez o dos veces al día. La dosis diaria máxima de Jalra es de 100 mg.

En monoterapia y en biterapia con metformina, con una TZD o con insulina (con o sin metformina), la dosis recomendada de Jalra es de 50 mg o 100 mg al día.

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

En triterapia con metformina y una SU, la dosis recomendada de Jalra es de 100 mg al día.

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

Población general a la que se dirige el medicamento

Adultos de 18 años de edad o más

Poblaciones especiales

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

Jalra no se recomienda en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores (LSN).

Pacientes pediátricos

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

Pacientes geriátricos

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

Modo de administración

Administración oral.

Jalra puede tomarse con o sin alimentos.

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

Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Jalra, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día



Nuevas contraindicaciones precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

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

Advertencias y precauciones:

Generales

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

Disfunción hepática

No se recomienda el uso de Jalra en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de ALAT o ASAT previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Supervisión de las enzimas hepáticas

Se han comunicado casos esporádicos de disfunción hepática (incluida hepatitis). Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Jalra. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Jalra y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las aminotransferasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática regulares hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Jalra si la elevación de ASAT o ALAT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que manifiesten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Jalra y consultar inmediatamente al médico. Tras la retirada de Jalra y la normalización de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con vildagliptina.

Insuficiencia cardíaca

Un ensayo clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I III de la New York Heart Association (NYHA) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con el placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina y los resultados no han sido concluyentes.

La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de ensayos clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

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

- **Modificación de posología y administración:**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión 2015-PSB/GLC-0791-s**
- **Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0791-s**
- **Declaración Sucinta versión 2015-PSB/GLC-0791-s**

**Nuevas posología y administración:**

#### **Posología**

El tratamiento antidiabético debe adaptarse a las necesidades de cada individuo. La dosis recomendada de Jalra es de 50 mg una vez o dos veces al día. La dosis diaria máxima de Jalra es de 100 mg.

En monoterapia y en biterapia con metformina, con una TZD o con insulina (con o sin metformina), la dosis recomendada de Jalra es de 50 mg o 100 mg al día.

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

En triterapia con metformina y una SU, la dosis recomendada de Jalra es de 100 mg al día.

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

**Población general a la que se dirige el medicamento**

**Adultos de 18 años de edad o más**

**Poblaciones especiales**

**Disfunción renal**

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

### Disfunción hepática

Jalra no se recomienda en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores (LSN).

### Pacientes pediátricos

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

### Pacientes geriátricos

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

### Modo de administración

Administración oral.

Jalra puede tomarse con o sin alimentos.

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

Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Jalra, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día

### Nuevas contraindicaciones precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones:

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

#### Advertencias y precauciones:

#### Generales

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

### Disfunción hepática

No se recomienda el uso de Jalra en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de ALAT o ASAT previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el LSN.

#### Supervisión de las enzimas hepáticas

Se han comunicado casos esporádicos de disfunción hepática (incluida hepatitis). Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Jalra. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Jalra y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las aminotransferasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática regulares hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Jalra si la elevación de ASAT o ALAT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que manifiesten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Jalra y consultar inmediatamente al médico. Tras la retirada de Jalra y la normalización de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con vildagliptina.

#### Insuficiencia cardíaca

Un ensayo clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I III de la New York Heart Association (NYHA) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con el placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina y los resultados no han sido concluyentes.

La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de ensayos clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

**3.1.9.4. JALRA® M 50 mg/500 mg TABLETAS  
JALRA® M 50 mg /850 mg TABLETAS  
JALRA® M 50 mg /1000 mg TABLETAS**

Expediente : 20011696 / 20005971 / 20005970  
Radicado : 2016033709 / 2016033716 / 2016033718  
Fecha : 15/03/2016

Interesado : Merck S.A.

#### Composición:

Cada tableta contiene 50mg de Vidagliptina + 500mg de Metformina Clorhidrato

Cada tableta contiene 50mg de Vidagliptina + 850mg de Metformina Clorhidrato

Cada tableta contiene 50mg de Vidagliptina + 1000mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

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

#### Contraindicaciones: Hipersensibilidad

Jalra® m está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

#### Disfunción renal

Jalra® m está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva

Jalra® m está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico

#### Acidosis metabólica

Jalra® m está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

#### Precauciones y advertencias

## Clorhidrato de metformina Vigilancia de la función renal

El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de jalra<sup>®</sup> m debe ajustarse cuidadosamente en los ancianos para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto glucémico satisfactorio, y se debe vigilar con regularidad su función renal. También se debe tener un especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, como al iniciar tratamientos con antihipertensores, diuréticos o antiinflamatorios no esteroides. Antes de iniciar la administración de jalra<sup>®</sup> m se debe evaluar la función renal; las pruebas se repetirán al menos una vez al año en los pacientes con función renal normal y al menos dos a cuatro veces al año en los que tengan cifras de creatinina sérica cercanas al límite inferior de la depuración normal y en los sujetos ancianos. Además, si se prevé que el paciente pueda sufrir disfunción renal, se debe evaluar con mayor frecuencia la función renal.

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

- Modificación de posología y administración.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0792-s
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0792-s
- Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0792-s

Nueva posología y administración:

### Posología

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

La dosis inicial recomendada de Jalra M depende del estado del paciente y de la dosis de vildagliptina o clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento.

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

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

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

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

Dosis inicial para pacientes que estaban tomando vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados

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

Dosis inicial para pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético

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

Uso en combinación con una sulfonilurea o con insulina

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

Población general a la que se dirige el medicamento

Adultos de 18 años de edad o más.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Puede ser necesario ajustar la dosis de Jalra M en pacientes con disfunción renal y una depuración de creatinina entre 60 y 90 ml/min. (Esta puede calcularse a partir de las concentraciones séricas de creatinina aplicando la fórmula de Cockcroft-Gault). Jalra M está contraindicado en los pacientes con una depuración de creatinina <60 ml/min.

Disfunción hepática

Jalra M no se recomienda en pacientes con signos clínicos o analíticos de disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALAT) o

aspartato-aminotransferasa (ASAT) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores (LSN).

#### Pacientes pediátricos

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

#### Pacientes geriátricos

Dado que la metformina se elimina por vía renal y que las personas de edad avanzada tienden a presentar una disminución de la función renal, los pacientes de edad avanzada que tomen Jalra M deben ser objeto de un control regular de la función renal. La posología de Jalra M en los pacientes de edad avanzada debe ajustarse según la función renal.

#### Modo de administración

##### Administración oral.

Jalra M debe administrarse con alimentos para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina.

Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Jalra M, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día.

#### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

##### Contraindicaciones

##### Hipersensibilidad

Jalra M está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

##### Disfunción renal

Jalra M está contraindicado en los pacientes con una depuración de creatinina <60 ml/min

##### Insuficiencia cardíaca congestiva

Jalra M está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico

Acidosis metabólica  
Jalra M está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

#### Advertencias Y Precauciones

##### Jalra M

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



## Vildagliptina

### Disfunción hepática

No se recomienda el uso de la vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de ALAT o ASAT previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el LSN.

### Supervisión de las enzimas hepáticas

Se han comunicado casos esporádicos de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Jalra M. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Jalra M y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las aminotransferasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática regulares hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Jalra M si la elevación de ASAT o ALAT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que manifiesten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Jalra M y consultar inmediatamente al médico. Tras la retirada de Jalra M y la normalización de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con este medicamento.

Jalra M no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.

### Insuficiencia cardíaca

Un ensayo clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I III de la New York Heart Association (NYHA) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con el placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina y los resultados no han sido concluyentes.

La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de ensayos clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

### Clorhidrato de metformina

#### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que puede deberse a la acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica notificados en pacientes tratados con la metformina se han producido fundamentalmente en diabéticos con insuficiencia renal importante. Se puede y se debe reducir la incidencia de la

acidosis láctica evaluando también otros factores de riesgo asociados, como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas, la insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado a hipoxia.

#### Diagnóstico de acidosis láctica

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos por coma. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo, concentraciones plasmáticas de lactato superiores a 5 mmol/l y un aumento del desequilibrio aniónico (anion gap) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración del medicamento y hospitalizar de inmediato al paciente.

#### Supervisión de la función renal

El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de Jalra M debe ajustarse cuidadosamente en los pacientes de edad avanzada para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto satisfactorio en la glucemia, y se debe vigilar con regularidad su función renal. También se debe tener un especial cuidado en las situaciones en que pueda producirse un deterioro de la función renal, como al iniciar tratamientos con antihipertensores, diuréticos o antiinflamatorios no esteroideos. Antes de iniciar la administración de Jalra M se debe evaluar la función renal; las pruebas se repetirán al menos una vez al año en los pacientes con función renal normal y al menos dos a cuatro veces al año en los que tengan una depuración de creatinina sérica cercana al límite inferior del intervalo normal y en los pacientes de edad avanzada. Además, si se prevé que el paciente pueda sufrir disfunción renal, se debe evaluar con mayor frecuencia la función renal.

Comedicación que puede afectar la función renal o el destino del clorhidrato de metformina

Se ha de tener cautela al coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir con el destino del clorhidrato de metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

#### Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

Se debe suspender temporalmente la administración de Jalra M en los pacientes que vayan a someterse a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados, pues el uso de tales productos puede causar una alteración aguda de la función renal y un aumento del riesgo de acidosis láctica. En los pacientes que vayan a someterse a tales estudios se suspenderá temporalmente el tratamiento con Jalra M antes o en el momento de la intervención y durante las 48

horas siguientes, y no se reanuda hasta que se haya evaluado nuevamente la función renal y comprobado que es normal.

#### Estados hipóxicos

El colapso (choque) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar azotemia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con Jalra M.

#### Intervenciones quirúrgicas

La administración de Jalra M debe suspenderse temporalmente antes de cualquier intervención quirúrgica (excepto las de carácter menor que no exijan restringir la ingestión de alimentos y líquidos) y no debe reanudarse hasta que el paciente haya vuelto a alimentarse por vía oral y se haya comprobado que la función renal es normal.

#### Consumo de bebidas alcohólicas

Se sabe que el alcohol potencia el efecto del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo Jalra M.

#### Disfunción hepática

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática de modo que, por lo general, no debe administrarse Jalra M a pacientes con signos clínicos o analíticos de hepatopatía.

#### Concentraciones de vitamina B12

En un 7% de los pacientes, la metformina de Jalra M se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina B12, sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o al administrar suplementos de vitamina B12. En los pacientes tratados con Jalra M es recomendable valorar los parámetros hematológicos al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina B12 por debajo de lo normal (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina B12 o calcio). En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina B12, como mínimo cada dos o tres años.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Si un paciente con diabetes de tipo 2 anteriormente bien controlada con Jalra M presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con

manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si tiene cetoacidosis o acidosis láctica, y si es así, suspender inmediatamente la administración de Jalra M y adoptar medidas adecuadas.

### Hipoglucemia

Los pacientes en monoterapia con Jalra M no suelen padecer hipoglucemia, pero esta puede aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consume bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en las personas de edad avanzada y en las que toman betabloqueantes.

### Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Jalra M y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar Jalra M

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, quedando así:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

### Contraindicaciones

#### Hipersensibilidad

Jalra M está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

#### Disfunción renal

Jalra M está contraindicado en los pacientes con una depuración de creatinina <60 ml/min

#### Insuficiencia cardíaca congestiva

Jalra M está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico

**Acidosis metabólica**

Jalra M está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

## Advertencias Y Precauciones

### Jalra M

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

### Vildagliptina

#### Disfunción hepática

**No se recomienda el uso de la vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de ALAT o ASAT previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el LSN.**

#### Supervisión de las enzimas hepáticas

**Se han comunicado casos esporádicos de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Jalra M. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Jalra M y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las aminotransferasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática regulares hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Jalra M si la elevación de ASAT o ALAT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que manifiesten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Jalra M y consultar inmediatamente al médico. Tras la retirada de Jalra M y la normalización de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con este medicamento.**

**Jalra M no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.**

#### Insuficiencia cardíaca

**Un ensayo clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I III de la New York Heart Association (NYHA) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con el placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina y los resultados no han sido concluyentes.**

La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de ensayos clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

### Clorhidrato de metformina

#### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que puede deberse a la acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica notificados en pacientes tratados con la metformina se han producido fundamentalmente en diabéticos con insuficiencia renal importante. Se puede y se debe reducir la incidencia de la acidosis láctica evaluando también otros factores de riesgo asociados, como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas, la insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado a hipoxia.

#### Diagnóstico de acidosis láctica

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos por coma. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo, concentraciones plasmáticas de lactato superiores a 5 mmol/l y un aumento del desequilibrio aniónico (anion gap) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración del medicamento y hospitalizar de inmediato al paciente.

#### Supervisión de la función renal

El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de Jalra M debe ajustarse cuidadosamente en los pacientes de edad avanzada para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto satisfactorio en la glucemia, y se debe vigilar con regularidad su función renal. También se debe tener un especial cuidado en las situaciones en que pueda producirse un deterioro de la función renal, como al iniciar tratamientos con antihipertensores, diuréticos o antiinflamatorios no esteroides. Antes de iniciar la administración de Jalra M se debe evaluar la función renal; las pruebas se repetirán al menos una vez al año en los pacientes con función renal normal y al menos dos a cuatro veces al año en los que tengan una depuración de creatinina sérica cercana al límite inferior del intervalo normal y en los pacientes de edad avanzada. Además, si se prevé que el paciente pueda sufrir disfunción renal, se debe evaluar con mayor frecuencia la función renal.

## **Comedicación que puede afectar la función renal o el destino del clorhidrato de metformina**

Se ha de tener cautela al coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir con el destino del clorhidrato de metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

### **Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular**

Se debe suspender temporalmente la administración de Jalra M en los pacientes que vayan a someterse a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados, pues el uso de tales productos puede causar una alteración aguda de la función renal y un aumento del riesgo de acidosis láctica. En los pacientes que vayan a someterse a tales estudios se suspenderá temporalmente el tratamiento con Jalra M antes o en el momento de la intervención y durante las 48 horas siguientes, y no se reanudará hasta que se haya evaluado nuevamente la función renal y comprobado que es normal.

### **Estados hipóxicos**

El colapso (choque) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar azotemia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con Jalra M.

### **Intervenciones quirúrgicas**

La administración de Jalra M debe suspenderse temporalmente antes de cualquier intervención quirúrgica (excepto las de carácter menor que no exijan restringir la ingestión de alimentos y líquidos) y no debe reanudarse hasta que el paciente haya vuelto a alimentarse por vía oral y se haya comprobado que la función renal es normal.

### **Consumo de bebidas alcohólicas**

Se sabe que el alcohol potencia el efecto del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo Jalra M.

### **Disfunción hepática**

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática de modo que, por lo general, no debe administrarse Jalra M a pacientes con signos clínicos o analíticos de hepatopatía.

### Concentraciones de vitamina B12

En un 7% de los pacientes, la metformina de Jalra M se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina B12, sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o al administrar suplementos de vitamina B12. En los pacientes tratados con Jalra M es recomendable valorar los parámetros hematológicos al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina B12 por debajo de lo normal (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina B12 o calcio). En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina B12, como mínimo cada dos o tres años.

### Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Si un paciente con diabetes de tipo 2 anteriormente bien controlada con Jalra M presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si tiene cetoacidosis o acidosis láctica, y si es así, suspender inmediatamente la administración de Jalra M y adoptar medidas adecuadas.

### Hipoglucemia

Los pacientes en monoterapia con Jalra M no suelen padecer hipoglucemia, pero esta puede aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consume bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en las personas de edad avanzada y en las que toman betabloqueantes.

### Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Jalra M y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar Jalra M

En cuanto a la posología, la Sala considera que debe aclararse en que casos el producto de la referencia se utilizaría como terapia inicial en pacientes que nunca



han recibido tratamiento antidiabético. Adicionalmente, ajustar el inserto, la información para prescribir y declaración sucinta con la información solicitada.

### 3.1.9.5. GIABRI®

Expediente : 20010476  
Radicado : 2016026323  
Fecha : 02/03/2016  
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100mg de Ciprofibrato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Trastornos primarios graves del metabolismo de los lípidos, con aumento predominante de los triglicéridos, cuando no es posible rebajar adecuadamente la concentración de lípidos en el suero mediante la dieta u otras modificaciones del medio de vida. En el aumento secundario grave de los triglicéridos que es imposible de combatir con el tratamiento de la enfermedad primaria (como diabetes mellitus y la gota) y si no responde a la dieta u otras modificaciones del medio de vida.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, niños menores de doce (12) años, embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática y síndrome nefrótico. Producto de uso delicado. Adminístrese bajo prescripción y vigilancia médica.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión V1.0 de 2 Dic 2015.
- Información para prescribir versión V1.0 de 2 Dic 2015

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

- Adultos  
La dosis recomendada es de 100 mg al día.

Pacientes de edad avanzada: Igual a la del adulto, pero conviene respetar minuciosamente las precauciones y advertencias.

- Niños:  
No está recomendado debido a que la tolerancia y la eficacia de este medicamento no han sido establecidas.
- Insuficiencia renal:  
En caso de insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-80ml/min/1,73m<sup>2</sup>), se recomienda reducir la dosis a 100 mg de ciprofibrato (1 tableta) cada dos días. Los pacientes deben ser sometidos a una vigilancia cuidadosa. El ciprofibrato no debe utilizarse en caso de insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min/1,73m<sup>2</sup>)”

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Niños menores de doce (12) años.
- Embarazo y lactancia, o cuando se sospecha embarazo.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min/1,73m<sup>2</sup>).
- Uso concurrente con otro fibrato.

Advertencias especiales y precauciones de uso

#### Mialgia/miopatía

- Se les debe aconsejar a los pacientes reportar inmediatamente dolor, sensibilidad o debilidad musculares inexplicables.

Los niveles de CPK se deben evaluar inmediatamente en pacientes que reportan estos síntomas. Se debe suspender el tratamiento si se diagnostica miopatía o si ocurre una elevación marcada de los niveles de CPK.

Las dosis de Ciprofibrato de 200mg por día o mayores se han asociado con un alto riesgo de rabiomiólisis. Por lo tanto, la dosis diaria no debe exceder los 100mg.

- El riesgo de miopatía puede aumentar en la presencia de los siguientes factores predisponentes:
  - insuficiencia de la función renal y cualquier situación de hipoalbuminemia como el síndrome nefrótico
  - hipotiroidismo

- abuso de alcohol
  - edad >70 años
  - antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
  - antecedentes de toxicidad muscular con otro fibrato
- Como ocurre con otros fibratos, el riesgo de rabdomiólisis y mioglobiuria puede aumentar si se utiliza Ciprofibrato en combinación con otros fibratos o inhibidores de la HMG CoA reductasa.

Usar con precaución en pacientes con función hepática deficiente.

Se recomiendan pruebas periódicas de la función hepática (cada 3 meses para los primeros 12 meses de tratamiento). El tratamiento con Ciprofibrato se debe suspender en caso de un aumento de los niveles de AST y ALT a más de tres veces el límite superior normal o si hay evidencia de una lesión hepática colestática.

Se deben excluir o corregir las causas secundarias de la dislipidemia, como el hipotiroidismo, antes de comenzar cualquier tratamiento farmacológico hipolipemiante.

Asociación con un tratamiento anticoagulante oral: el tratamiento concomitante con anticoagulante oral se debe dar a dosis reducida y ajustada de acuerdo al INR.

Si después de un periodo de administración que dura varios meses, no se ha obtenido una reducción satisfactoria de las concentraciones de lípido en suero, se deben considerar medidas terapéuticas adicionales o diferentes

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

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

**Contraindicaciones:**

- **Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.**
- **Niños menores de doce (12) años.**
- **Embarazo y lactancia, o cuando se sospecha embarazo.**
- **Insuficiencia hepática grave.**
- **Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min/1,73m2).**

- **Uso concurrente con otro fibrato.**

### **Advertencias especiales y precauciones de uso**

#### **Mialgia/miopatía**

- **Se les debe aconsejar a los pacientes reportar inmediatamente dolor, sensibilidad o debilidad musculares inexplicables.**

**Los niveles de CPK se deben evaluar inmediatamente en pacientes que reportan estos síntomas. Se debe suspender el tratamiento si se diagnostica miopatía o si ocurre una elevación marcada de los niveles de CPK.**

**Las dosis de Ciprofibrato de 200mg por día o mayores se han asociado con un alto riesgo de rabdomiólisis. Por lo tanto, la dosis diaria no debe exceder los 100mg.**

- **El riesgo de miopatía puede aumentar en la presencia de los siguientes factores predisponentes:**
  - **insuficiencia de la función renal y cualquier situación de hipoalbuminemia como el síndrome nefrótico**
  - **hipotiroidismo**
  - **abuso de alcohol**
  - **edad >70 años**
  - **antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios**
  - **antecedentes de toxicidad muscular con otro fibrato**
- **Como ocurre con otros fibratos, el riesgo de rabdomiólisis y mioglobinuria puede aumentar si se utiliza Ciprofibrato en combinación con otros fibratos o inhibidores de la HMG CoA reductasa.**

**Usar con precaución en pacientes con función hepática deficiente. Se recomiendan pruebas periódicas de la función hepática (cada 3 meses para los primeros 12 meses de tratamiento). El tratamiento con Ciprofibrato se debe suspender en caso de un aumento de los niveles de AST y ALT a más de tres veces el límite superior normal o si hay evidencia de una lesión hepática colestática.**

**Se deben excluir o corregir las causas secundarias de la dislipidemia, como el hipotiroidismo, antes de comenzar cualquier tratamiento farmacológico hipolipemiante.**

**Asociación con un tratamiento anticoagulante oral: el tratamiento concomitante con anticoagulante oral se debe dar a dosis reducida y ajustada de acuerdo al INR.**

**Si después de un periodo de administración que dura varios meses, no se ha obtenido una reducción satisfactoria de las concentraciones de lípido en suero, se deben considerar medidas terapéuticas adicionales o diferentes**

**En cuanto a la posología, la Sala considera que el interesado debe aclarar lo relacionado con el uso en niños, y ajustar el inserto y la información para prescribir a la información solicitada.**

### **3.1.9.6. MINART®PLUS 16 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20016876  
 Radicado : 2016035324  
 Fecha : 17/03/2016  
 Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta contiene

Forma farmacéutica: Cada tableta contiene 16 mg de candesartan cilexetilo + 12.5 mg de hidroclorotiazida.

Indicaciones: Manejo de pacientes hipertensos cuando la monoterapia no es suficiente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del producto. Embarazo lactancia. Insuficiencia renal severa o hepática severa. Hipopotasemia, hipercalcemia y otros desordenes hidroelectrolíticos. La combinación de aliskireno con ieca o ara ii en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada

Advertencias: No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sra (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Precauciones: No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión V1.0 de 02 Dic 2015

Nueva dosificación:

#### Posología y Método de administración

La dosis recomendada de Minart Plus es de una tableta una vez al día.

Se recomienda un ajuste de dosis con los componentes individuales (candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida). Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar un cambio directo de monoterapia a Minart Plus. El ajuste de dosis de candesartán cilexetilo se recomienda al cambiar de hidroclorotiazida en monoterapia. Minart Plus puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla de forma óptima con candesartán cilexetilo o hidroclorotiazida en monoterapia o Minart Plus en dosis más bajas.

La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza normalmente dentro de las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento.

#### Personas mayores

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

#### Pacientes con hipovolemia intravascular

El ajuste de la dosis de candesartán cilexetilo se recomienda en pacientes con riesgo de hipotensión, tales como los pacientes con posible hipovolemia (en este tipo de pacientes se puede considerar una dosis inicial de candesartán cilexetilo de 4 mg).

#### Pacientes con insuficiencia renal

En esta población se prefiere los diuréticos de asa a las tiazidas. Antes del tratamiento con Minart Plus, se recomienda el ajuste de la dosis de candesartán cilexetilo en pacientes con disfunción renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal [SC]). En estos pacientes, la dosis inicial recomendada de candesartán cilexetilo es de 4 mg. Minart Plus está contraindicado en pacientes con disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de SC).

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Antes del tratamiento con Minart Plus, se recomienda el ajuste de la dosis de candesartán cilexetilo en pacientes con disfunción hepática leve a moderada (en estos pacientes, la dosis inicial recomendada de candesartán cilexetilo es de 4 mg). Minart Plus está contraindicado en pacientes con disfunción hepática grave y/o colestasis.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Minart Plus en niños con edades comprendidas entre el nacimiento y los 18 años. No se dispone de datos.

#### Modo de administración

Administración oral.

Minart Plus puede tomarse con o sin alimentos. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de candesartán. No existe ninguna interacción clínicamente significativa entre la hidroclorotiazida y los alimentos.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes o a las sustancias activas derivados de sulfonamidas. La hidroclorotiazida es un principio activo derivado de la sulfonamida.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo.
- Disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de SC).
- Disfunción hepática grave y/o colestasis.
- Hipopotasemia refractaria e hipercalcemia.
- Gota.
- El uso concomitante de Minart Plus con productos que contienen aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o disfunción renal (TFG  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Advertencias especiales y precauciones de uso

#### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia sobre que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskireno. Si se considera absolutamente necesario el tratamiento de bloqueo dual, esto solo debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeto a un estrecho monitoreo frecuente de la función renal, electrolitos y presión arterial. En

pacientes con nefropatía diabética no deben utilizarse concomitantemente los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II.

#### Insuficiencia renal y trasplante renal

En esta población se prefiere los diuréticos de asa a las tiazidas. Cuando Minart Plus se utiliza en pacientes con deterioro de la función renal, se recomienda una monitorización periódica de los niveles de potasio, creatinina y ácido úrico. No hay experiencia en la administración de Minart Plus en pacientes con un trasplante renal reciente.

#### Estenosis de la arteria renal

Los medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluidos los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI), pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria de un riñón único.

#### Hipovolemia intravascular

En pacientes con hipovolemia intravascular y/o hiponatremia, se puede presentar hipotensión sintomática, como se describe para otros agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Minart Plus hasta que se haya corregido esta condición.

#### Anestesia y cirugía

Durante la anestesia y la cirugía en pacientes tratados con ARAII se puede producir hipotensión, debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. En muy raras ocasiones, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración intravenosa de fluidos y/o vasopresores.

#### Disfunción hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones de fluidos y del equilibrio hidroelectrolítico pueden desencadenar un coma hepático. No hay experiencia clínica con Minart Plus en pacientes con disfunción hepática.

#### Estenosis de la válvula aórtica y mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes que padecen estenosis de la válvula aórtica y mitral hemodinámicamente relevante o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

#### Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden a antihipertensores que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Minart Plus en esta población.



### Desequilibrio electrolítico

Deberá realizarse la determinación periódica de electrólitos séricos a intervalos apropiados. Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (hipercalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica).

Los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar ligeros aumentos de concentraciones de calcio sérico intermitentes. Una marcada hipercalcemia puede ser un signo de un hiperparatiroidismo oculto. Antes de realizar pruebas de la función paratiroidea, deben suspenderse las tiazidas. La hidroclorotiazida dependiente de la dosis aumenta la excreción urinaria de potasio que puede causar hipopotasemia. Este efecto de la hidroclorotiazida parece ser menos evidente cuando se combina con candesartán cilexetilo. El riesgo de hipopotasemia puede aumentar en pacientes con cirrosis hepática o diuresis, en pacientes con una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en aquellos que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides u hormona adrenocorticotrópica (HACT). El tratamiento con candesartán cilexetilo puede producir hiperpotasemia, especialmente en presencia de insuficiencia cardíaca y/o disfunción renal. El uso concomitante de {nombre comercial} y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina de sodio) pueden dar lugar a un incremento del potasio sérico. Debe realizarse monitoreo del potasio según el caso.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a hipomagnesemia.

### Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con un diurético tiazídico puede afectar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos, incluida la insulina. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas. El aumento en los niveles de colesterol y triglicéridos se asocia con el tratamiento con diuréticos tiazídicos. A las dosis contenidas en Minart Plus, solo se observaron efectos mínimos. Los diuréticos tiazídicos aumentan la concentración de ácido úrico sérico y pueden desencadenar la gota en pacientes susceptibles.

### Fotosensibilidad

Se han reportado casos de reacciones de fotosensibilidad durante el uso de diuréticos tiazídicos (consultar la sección 4.8). Si se produce una reacción de fotosensibilidad, se recomienda suspender el tratamiento. Si es esencial la readministración del tratamiento, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a la radiación UV artificial.

### General

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluida

estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan este sistema, incluidos los ARAll, se asocia con hipotensión aguda, uremia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda. Al igual que con cualquier antihipertensor, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular aterosclerótica podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con estos antecedentes. Se informó exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de diuréticos tiazídicos. El efecto antihipertensivo de Minart Plus puede mejorarse con otros agentes antihipertensivos.

### Embarazo

No debe iniciarse ARAll durante el embarazo. A menos que se considere esencial el tratamiento continuo con ARAll, las pacientes que planeen quedar embarazadas deben cambiarse a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con ARAll y, si procede, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión V1.0 de 02 Dic 2015**

### Nueva dosificación:

#### Posología y Método de administración

La dosis recomendada de Minart Plus es de una tableta una vez al día.

Se recomienda un ajuste de dosis con los componentes individuales (candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida). Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar un cambio directo de monoterapia a Minart Plus. El ajuste de dosis de candesartán cilexetilo se recomienda al cambiar de hidroclorotiazida en monoterapia. Minart Plus puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla de forma óptima con candesartán cilexetilo o hidroclorotiazida en monoterapia o Minart Plus en dosis más bajas.

La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza normalmente dentro de las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento.

### Personas mayores

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 10 N.º 64/28  
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM044 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

#### Pacientes con hipovolemia intravascular

El ajuste de la dosis de candesartán cilexetilo se recomienda en pacientes con riesgo de hipotensión, tales como los pacientes con posible hipovolemia (en este tipo de pacientes se puede considerar una dosis inicial de candesartán cilexetilo de 4 mg).

#### Pacientes con insuficiencia renal

En esta población se prefiere los diuréticos de asa a las tiazidas. Antes del tratamiento con Minart Plus, se recomienda el ajuste de la dosis de candesartán cilexetilo en pacientes con disfunción renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal [SC]). En estos pacientes, la dosis inicial recomendada de candesartán cilexetilo es de 4 mg. Minart Plus está contraindicado en pacientes con disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de SC).

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Antes del tratamiento con Minart Plus, se recomienda el ajuste de la dosis de candesartán cilexetilo en pacientes con disfunción hepática leve a moderada (en estos pacientes, la dosis inicial recomendada de candesartán cilexetilo es de 4 mg). Minart Plus está contraindicado en pacientes con disfunción hepática grave y/o colestasis.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Minart Plus en niños con edades comprendidas entre el nacimiento y los 18 años. No se dispone de datos.

#### Modo de administración

##### Administración oral.

Minart Plus puede tomarse con o sin alimentos. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de candesartán. No existe ninguna interacción clínicamente significativa entre la hidroclorotiazida y los alimentos.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes o a las sustancias activas derivados de sulfonamidas. La hidroclorotiazida es un principio activo derivado de la sulfonamida.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo.

- Disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de SC).
- Disfunción hepática grave y/o colestasis.
- Hipopotasemia refractaria e hipercalcemia.
- Gota.
- El uso concomitante de Minart Plus con productos que contienen aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o disfunción renal (TFG  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Advertencias especiales y precauciones de uso

#### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia sobre que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskireno. Si se considera absolutamente necesario el tratamiento de bloqueo dual, esto solo debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeto a un estrecho monitoreo frecuente de la función renal, electrolitos y presión arterial. En pacientes con nefropatía diabética no deben utilizarse concomitantemente los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II.

#### Insuficiencia renal y trasplante renal

En esta población se prefiere los diuréticos de asa a las tiazidas. Cuando Minart Plus se utiliza en pacientes con deterioro de la función renal, se recomienda una monitorización periódica de los niveles de potasio, creatinina y ácido úrico. No hay experiencia en la administración de Minart Plus en pacientes con un trasplante renal reciente.

#### Estenosis de la arteria renal

Los medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluidos los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI), pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria de un riñón único.

#### Hipovolemia intravascular

En pacientes con hipovolemia intravascular y/o hiponatremia, se puede presentar hipotensión sintomática, como se describe para otros agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Minart Plus hasta que se haya corregido esta condición.

### **Anestesia y cirugía**

Durante la anestesia y la cirugía en pacientes tratados con ARAll se puede producir hipotensión, debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. En muy raras ocasiones, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración intravenosa de fluidos y/o vasopresores.

### **Disfunción hepática**

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones de fluidos y del equilibrio hidroelectrolítico pueden desencadenar un coma hepático. No hay experiencia clínica con Minart Plus en pacientes con disfunción hepática.

### **Estenosis de la válvula aórtica y mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)**

Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes que padecen estenosis de la válvula aórtica y mitral hemodinámicamente relevante o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

### **Hiperaldosteronismo primario**

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden a antihipertensores que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Minart Plus en esta población.

### **Desequilibrio electrolítico**

Deberá realizarse la determinación periódica de electrolitos séricos a intervalos apropiados. Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (hipercalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica).

Los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar ligeros aumentos de concentraciones de calcio sérico intermitentes. Una marcada hipercalcemia puede ser un signo de un hiperparatiroidismo oculto. Antes de realizar pruebas de la función paratiroidea, deben suspenderse las tiazidas. La hidroclorotiazida dependiente de la dosis aumenta la excreción urinaria de potasio que puede causar hipopotasemia. Este efecto de la hidroclorotiazida parece ser menos evidente cuando se combina con candesartán cilexetilo. El riesgo de hipopotasemia puede aumentar en pacientes con cirrosis hepática o diuresis, en pacientes con una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en aquellos que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides u hormona adrenocorticotrópica (HACT). El tratamiento con candesartán cilexetilo puede producir hiperpotasemia, especialmente en presencia de insuficiencia cardíaca y/o disfunción renal. El uso concomitante de {nombre comercial} y diuréticos

ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina de sodio) pueden dar lugar a un incremento del potasio sérico. Debe realizarse monitoreo del potasio según el caso.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a hipomagnesemia.

### Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con un diurético tiazídico puede afectar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos, incluida la insulina. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas. El aumento en los niveles de colesterol y triglicéridos se asocia con el tratamiento con diuréticos tiazídicos. A las dosis contenidas en Minart Plus, solo se observaron efectos mínimos. Los diuréticos tiazídicos aumentan la concentración de ácido úrico sérico y pueden desencadenar la gota en pacientes susceptibles.

### Fotosensibilidad

Se han reportado casos de reacciones de fotosensibilidad durante el uso de diuréticos tiazídicos (consultar la sección 4.8). Si se produce una reacción de fotosensibilidad, se recomienda suspender el tratamiento. Si es esencial la readministración del tratamiento, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a la radiación UV artificial.

### General

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluida estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan este sistema, incluidos los ARAll, se asocia con hipotensión aguda, uremia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda. Al igual que con cualquier antihipertensor, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular aterosclerótica podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con estos antecedentes. Se informó exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de diuréticos tiazídicos.

El efecto antihipertensivo de Minart Plus puede mejorarse con otros agentes antihipertensivos.

### Embarazo

**No debe iniciarse ARAll durante el embarazo. A menos que se considere esencial el tratamiento continuo con ARAll, las pacientes que planeen quedar embarazadas deben cambiarse a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con ARAll y, si procede, debe iniciarse un tratamiento alternativo.**

### 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

##### 3.3.1. INTRATECT® X 50 mL

Expediente : 19972381  
 Radicado : 2016022150  
 Fecha : 23/02/2016  
 Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas. (Contenido de inmunoglobulina a menor o igual a 2 mg, distribución de la subclase igr: igr1 aprox 57%, IGG2 APROX 37%, IGG3 APROX 3%, IGG4 APROX 3%)

Forma Farmacéutica: SH - Soluciones

Indicaciones: Terapia de sustitución en: síndrome de inmunodeficiencia primaria como: -agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congenitas- inmunodeficiencia común variable-inmunodeficiencia combinada grave- síndrome de wiskott aldrich. 2. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

3. Niños con sida congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación:

1. Púrpura trombocitopénica idiopática (pti) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas. 2. Síndrome de guillain barré. 3. Enfermedad de kawasaki. Trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a algunos de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de iga cuando el paciente tiene anticuerpos contra IGA.

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

Nuevas indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Síndromes de inmunodeficiencia primaria como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas, inmunodeficiencia común variable - inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Wiskott Aldrich, mieloma o leucemia linfocítica con hipogammaglobulinemia severa secundaria e infecciones recurrentes. Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas. Síndrome de Guillain Barré.

Enfermedad de Kawasaki.

Trasplante alogénico de médula ósea

Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP)

Miastenia gravis

Neuropatía motora multifocal

Esclerosis Múltiple

Polimiositis

Miositis

Dermatomiositis

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido

Anemia Hemolítica Autoinmune

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información presentada no soporta las indicaciones solicitadas ya que no es robusta y en la misma se concluye que no hay suficiente evidencia. Por lo tanto la Sala recomienda negar las nuevas indicaciones.

### 3.3.2. INTRATECT® X 100 mL

Expediente : 19972378

Radicado : 2016022152

Fecha : 23/02/2016

Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas. (Contenido de inmunoglobulina a menor o igual a 2 mg,



distribución de la subclase IGG: IGG1 APROX 57%, IGG2 APROX 37%, IGG3 APROX 3%, IGG4 APROX 3%)

Forma Farmacéutica: SH - Soluciones

Indicaciones: Terapia en sustitución en:

1. síndrome de inmunodeficiencia primaria como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas -inmunodeficiencia común variable inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Wiskott Aldrich
2. mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
3. niños con sida congénito e infecciones recurrentes.

Inmunomodulación:

1. púrpura trombocitopénica (PTI), en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas.
2. síndrome de Guillain Barré. 3. enfermedad de Kawasaki. Trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a algunos de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IGA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IGA.

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

Nuevas indicaciones: Síndromes de inmunodeficiencia primaria como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas, inmunodeficiencia común variable - inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Wiskott Aldrich, mieloma o leucemia linfocítica con hipogammaglobulinemia severa secundaria e infecciones recurrentes. Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas.

Síndrome de Guillain Barré.

Enfermedad de Kawasaki.

Trasplante alogénico de médula ósea

Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP)

Miastenia gravis

Neuropatía motora multifocal

Esclerosis Múltiple

Polimiositis  
Miositis  
Dermatomiositis  
Lupus Eritematoso Sistémico (LES)  
Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido  
Anemia Hemolítica Autoinmune

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información presentada no soporta las indicaciones solicitadas ya que no es robusta y en la misma se concluye que no hay suficiente evidencia. Por lo tanto la Sala recomienda negar las nuevas indicaciones.

### 3.3.3. TYSABRI®

Expediente : 20006016  
Radicado : 2016027670  
Fecha : 03/03/2016  
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

Composición: Cada vial con 15 mL contiene 300mg de Natalizumab

Forma Farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Tysabri está indicado como una terapia modificadora para enfermedad única en esclerosis múltiple altamente activa recaída y remitente para los siguientes grupos de pacientes: Pacientes con una alta actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un beta-interferón. Pacientes con una esclerosis múltiple rápidamente evolutiva remitente.

- Pacientes con una alta actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un beta-interferón.
- Pacientes con una esclerosis múltiple rápidamente evolutiva

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de los excipientes. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. (PML). Pacientes con riesgo aumentado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo los que están recibiendo actualmente terapias inmunosupresoras o aquellos inmunocomprometidos por terapias previas, por ejemplo: mitoxantrona, ciclofosfamida). Combinación con beta-interferón o acetato de glatiramer. Enfermedades malignas conocidas, excepto pacientes con carcinoma cutáneo de células basales. Niños y adolescentes.

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

- Inseto Versión 01, Fecha de versión: 18-feb-16. Revisión: 01, Fecha de revisión: 01-mar-16.
- Información para prescribir Versión 01, Fecha de versión: 18-feb-16. Revisión: 01, Fecha de revisión: 01-mar-16
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nuevas indicaciones:

TYSABRI® está indicado como una terapia modificadora de la enfermedad, en monoterapia, en la esclerosis múltiple con recaídas y remisiones altamente activa, para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes de 18 años o más con enfermedad altamente activa a pesar del tratamiento con Beta interferón o acetato de glatiramer
- Pacientes adultos de 18 años o más con esclerosis múltiple remitente recurrente severa de rápida evolución.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

La utilización de Tysabri® está contraindicada en pacientes en caso de:

- Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de los excipientes.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos, como mitoxantrona o ciclofosfamida)
- Combinación con interferones beta o con acetato de glatirámico.
- Neoplasias malignas activas conocidas, excepto en pacientes con carcinoma basocelular de la piel.
- Niños y adolescentes menores de 18 años.

Advertencias y Precauciones Generales de Empleo:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)  
LMP y SIRI (Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica)  
Otras infecciones oportunistas  
Hipersensibilidad  
Tratamiento concomitante o previo con inmunodepresores  
Inmunogenicidad  
Acontecimientos hepáticos  
Interrupción del tratamiento con TYSABRI®  
Contenido de Sodio

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

- **Inserto Versión 01, Fecha de versión: 18-feb-16. Revisión: 01, Fecha de revisión: 01-mar-16.**
- **Información para prescribir Versión 01, Fecha de versión: 18-feb-16. Revisión: 01, Fecha de revisión: 01-mar-16**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.**

Las cuales en adelante figurarán:

**Indicaciones:**

**TYSABRI®** está indicado como una terapia modificadora de la enfermedad, en monoterapia, en la esclerosis múltiple con recaídas y remisiones altamente activa, para los siguientes grupos de pacientes:

- **Pacientes de 18 años o más con enfermedad altamente activa a pesar del tratamiento con Beta interferón o acetato de glatiramer**
- **Pacientes adultos de 18 años o más con esclerosis múltiple remitente recurrente severa de rápida evolución.**

**Contraindicaciones:**

La utilización de Tysabri® está contraindicada en pacientes en caso de:

- **Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de los excipientes.**
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).**

- **Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos, como mitoxantrona o ciclofosfamida)**
- **Combinación con interferones beta o con acetato de glatirámero.**
- **Neoplasias malignas activas conocidas, excepto en pacientes con carcinoma basocelular de la piel.**
- **Niños y adolescentes menores de 18 años.**

#### **Advertencias y Precauciones Generales de Empleo:**

**Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)**

**LMP y SIRI (Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica)**

**Otras infecciones oportunistas**

**Hipersensibilidad**

**Tratamiento concomitante o previo con inmunodepresores**

**Inmunogenicidad**

**Acontecimientos hepáticos**

**Interrupción del tratamiento con TYSABRI®**

**Contenido de Sodio**

#### **3.3.4. ADCETRIS**

Expediente : 20058697

Radicado : 2015094882

Fecha : 09/03/2016

Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 50mg de Brentuximab Vedotina

Forma Farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Indicaciones: Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

- tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Contraindicaciones: Está contraindicado su uso en combinación con bleomicina debido a que puede causar toxicidad pulmonar.

Precauciones:

- Aparición o empeoramiento de signos neurologicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP).
- Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas
- Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado.
- Síndrome de lisis tumoral.
- Neuropatía periférica
- Neutropenia
- Stevens-johnson síndrome
- Adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto versión CCDS 4.0
- Información para prescribir versión CCDS 4.0

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

Tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Está contraindicado su uso en combinación con Bleomicina debido a que puede causar toxicidad pulmonar.

Precauciones y Advertencias:

Aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP).

Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas

Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado.

Casos de toxicidad pulmonar han sido reportados en pacientes que reciben Adcetris®. Aunque una asociación causal con no se ha establecido, el riesgo de toxicidad pulmonar no se puede descartar.

Síndrome de lisis tumoral.

Pancreatitis aguda

Neuropatía periférica

Pueden aparecer anemia de grado 3 o 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada ( $\geq 1$  semana)

Síndrome Stevens-Johnson y Necrosis tóxica epidérmica

Hepatotoxicidad: Se han reportado elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La función hepática debe monitorizarse de forma rutinaria

Adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada como respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2015, numeral 3.3.1 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión CCDS 4.0 allegado con radicado 2015094882 de 24/07/2015
- Información para prescribir versión CCDS 4.0 allegada con radicado 2015094882 de 24/07/2015
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.

Las cuales en adelante figurarán:

Indicaciones:

**Tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.**

**Tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.**

**Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).**

**Contraindicaciones:** Está contraindicado su uso en combinación con Bleomicina debido a que puede causar toxicidad pulmonar.

**Precauciones y Advertencias:**

**Aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP).**

**Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas**

**Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado.**

**Casos de toxicidad pulmonar han sido reportados en pacientes que reciben Adcetris®. Aunque una asociación causal con no se ha establecido, el riesgo de toxicidad pulmonar no se puede descartar.**

**Síndrome de lisis tumoral.**

**Pancreatitis aguda**

**Neuropatía periférica**

**Pueden aparecer anemia de grado 3 o 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada (≥1 semana)**

**Síndrome Stevens-Johnson y Necrosis tóxica epidermica**

**Hepatotoxicidad:** Se han reportado elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La función hepática debe monitorizarse de forma rutinaria



## Adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo

### B) PRODUCTOS DE SINTESIS

#### 3.3.5. STAFEN 135/10 mg CAPSULAS

Expediente : 20042850  
 Radicado : 2016025630  
 Fecha : 01/03/2016  
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura contiene Fenofibrato de colina equivalente a ácido fenofibrico 135mg, Granulado de Rosuvastatina que contiene Rosuvastatina cálcica anhidra equivalente a rosuvastatina base 10.00 mg.

Forma Farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Stafen esta indicado en el tratamiento de pacientes con dislipidemia mixta y enfermedad coronaria o equivalente de enfermedad coronaria, que reciben tratamiento con estatinas y presentan persistencia de niveles anormales de triglicéridos y HDL.

Contraindicaciones: El ácido fenofibrico esta contraindicado en pacientes con daño renal severo, incluyendo diálisis. También esta contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, cirrosis biliar primaria y anomalías inexplicables y persistentes de la función hepática. Enfermedad preexistente de vesícula. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al ácido fenofibrico, al fenofibrato de colina o al fenofibrato. En pacientes que reciben ácido fenofibrico se aconseja un monitoreo regular de la función hepática (incluyendo niveles plasmáticos de atl) se sugiere monitoreo de la función renal en pacientes con disfunción renal que reciben ácido fenofibrico. Los pacientes de edad, especialmente los diabéticos, con disfunción renal o hipotiroidismo, se deben instruir para que reporten síntomas de miositis (dolor inexplicable, hipersensibilidad a calambres musculares) se deberían supervisar con niveles de cpk. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la rosuvastatina. Pacientes con enfermedad hepática activa; insuficiencia renal grave; paciente con miopatía. Pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina, warfarina u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de fibratos o estatinas. Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

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

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de pacientes con dislipidemia mixta. Pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, que reciben tratamiento con estatinas y presentan persistencia de niveles anormales de triglicéridos y HDL. Pacientes diabéticos y/o con Síndrome Metabólico que presentan dislipidemia mixta con hipertrigliceridemia y/o HDL bajas

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

**Modificación de indicaciones las cuales en adelante figurarán:**

**Stafen esta indicado en el tratamiento de pacientes con dislipidemia mixta y enfermedad coronaria, que reciben tratamiento con estatinas y presentan persistencia de niveles anormales de trigliceridos y HDL.**

**Pacientes diabéticos y/o con Síndrome Metabólico que presentan dislipidemia mixta con hipertrigliceridemia y/o HDL bajas y que no han respondido a monoterapia.**

### 3.3.6. DEXLOPRAL 30 DEXLOPRAL 60

Expediente : 20079140 / 20066787  
Radicado : 2016029305 / 2016029306  
Fecha : 07/03/2016  
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.

Composición:

Cada capsula con microgránulos gastrorresistente de liberación contiene 30mg de Dexlansoprazol

Cada capsula con microgránulos gastrorresistente de liberación contiene 60mg de Dexlansoprazol

Forma Farmacéutica: Capsula con microgránulos gastrorresistente de liberación

Indicaciones: Esofagitis erosiva.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al dexlansoprazol, lansoprazol o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

#### Precauciones y advertencias:

Fracturas: pueden ocurrir fracturas de la columna vertebral, cadera o muñecas durante el tratamiento con ibp, el riesgo se incrementa en personas mayores de 50 años, dosis elevadas y/o el uso prolongado (más de 1 año).

Atazanavir: no se recomienda el uso concomitante con atazanavir.

Hipomagnesemia: con la administración prolongada se ha reportado riesgo aumentado de hipomagnesemia que se ve incrementado aún más con la asociación de fármacos que causen disminución de este ión en sangre. Se recomienda realizar monitoreo del magnesio plasmático y discontinuar el tratamiento con dexlansoprazol si es necesario.

La respuesta sintomática a dexlansoprazol no excluye la presencia de neoplasia gástrica maligna, por lo que se recomienda excluir dicho diagnóstico previo al tratamiento.

#### Efectos adversos:

#### Reacciones adversas graves:

- Reacciones anafilácticas: se han reportado reacciones anafilácticas e incluso shock anafiláctico en la experiencia posterior a la comercialización de dexlansoprazol. La frecuencia y la causalidad de dexlansoprazol no han sido determinadas.
- Reacciones de hipersensibilidad: su incidencia es menor al 2% de los pacientes que reciben dexlansoprazol.
- Fracturas: se ha observado un posible incremento en el riesgo de fracturas de muñeca, cadera y columna vertebral asociados con el uso de ibp, especialmente en aquellos pacientes que reciben altas dosis, por un período prolongado y que superan los 50 años de edad.
- Síndrome de stevens-johnson: durante la experiencia posterior a la comercialización se ha observado la aparición de síndrome de stevens-johnson, en algunas ocasiones fatal. No se ha establecido la frecuencia ni la relación causal de este efecto.
- Se han reportado casos de necrosis epidérmica tóxica, en algunos fatal, durante la experiencia posterior a la comercialización. No ha sido determinada la frecuencia y la causalidad de dexlansoprazol.

Las reacciones adversas más comúnmente informadas (con una incidencia de más del 2% de los pacientes tratados) fueron: diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, infección del tracto respiratorio superior, vómitos y flatulencia.

Con una frecuencia menor (incidencia menor al 2%) se han reportado las siguientes reacciones adversas:

- Cardiovasculares: ángor, dolor torácico, infarto de miocardio, arritmias cardíacas tanto rápidas como lentas, edema y palpitaciones.
- Dermatológicas: acné, dermatitis, eritema, prurito y erupción.
- Endocrinológicas: bocio.
- Gastrointestinales: alteraciones en la percepción del gusto.
- Genitourinarias: disuria, urgencia miccional, dispareunia, alteraciones menstruales, dismenorrea, menorragia y alteraciones en la libido.
- Hematológicas y linfáticas: anemia y linfadenopatía.
- Hepatobiliares: cólico biliar, hepatomegalia y coledocitis.
- Inmunológicas: reacciones de hipersensibilidad.
- Musculoesqueléticas: artralgias, artritis y calambres.
- Neurológicas: mareos, cefalea, migraña, insomnio, alteración de la memoria, parestesias, convulsiones y vértigo.
- Oftálmicas: inflamación ocular.
- Otológicas: tinitos.
- Psiquiátricas: ansiedad, depresión y alteraciones del sueño.
- Respiratorias: bronquitis.

Hipomagnesemia ha sido reportada en casos clínicos, habiéndose reportado incluso un caso de convulsiones severas secundarias a la hipomagnesemia e hipocalcemia con el uso de omeprazol. El mecanismo relativo a dicha reacción no ha sido aclarado.

Otras reacciones que han sido reportadas en la experiencia posterior a la comercialización, pero que no se ha determinado la frecuencia y la relación causal son: hiponatremia, pancreatitis, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, colecistitis, hepatitis inducida por fármacos, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, disminución de la audición, alucinaciones auditivas, insuficiencia renal aguda.

Aunque rara, la nefritis intersticial aguda ha sido reportada en asociación con el uso de ibp, no habiéndose registrado para dexlansoprazol. Por otro lado se ha observado un riesgo mayor de neumonía hospitalaria en pacientes tratados con supresores de la secreción ácida gástrica, especialmente con ibp, no quedando claro el mecanismo causal ni habiéndose reportado casos relativos a dexlansoprazol específicamente. Otro caso particular lo constituye la diarrea por *Clostridium difficile*, entidad a la que se le ha asociado un mayor riesgo de incidencia con el uso concomitante de ibp, no obstante muchos estudios sugieren que el riesgo puede ir desde moderado a inexistente con el uso de IBP.

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 los productos de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 2026606840 29/02/16

Nuevas indicaciones:

Tratamiento tanto agudo como de mantenimiento de la esofagitis erosiva y en el tratamiento del reflujo gastroesofágico sintomático no erosivo. También puede ser utilizado para tratar síntomas de otras alteraciones vinculadas con el exceso de acidez gástrica.

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

- Inserto versión 2026606840 29/02/16
- Modificación de indicaciones las cuales en adelante figurarán:

**Indicaciones:**

**Tratamiento tanto agudo como de mantenimiento de la esofagitis erosiva y en el tratamiento del reflujo gastroesofágico sintomático no erosivo. También puede ser utilizado para tratar síntomas de otras alteraciones vinculadas con el exceso de acidez gástrica.**

**3.3.7. TAMIFLU® CÁPSULAS de 75 mg  
TAMIFLU® CÁPSULAS de 30 mg  
TAMIFLU® CÁPSULAS de 45 mg  
TAMIFLU® POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL**

Expediente : 19968136 / 20006450 / 20006451 / 19905790  
 Radicado : 2016027738 / 2016027736 / 2016027737 / 2016027734  
 Fecha : 03/03/2016  
 Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada cápsula contiene Oseltamivir 75 mg (en forma de fosfato de oseltamivir)

Cada cápsula dura contiene Oseltamivir 30 mg (en forma de fosfato de oseltamivir)

Cada cápsula dura contiene Oseltamivir 45 mg (en forma de fosfato de oseltamivir)  
Cada 100 mL de suspensión reconstituida contiene 1,576 g fosfato de oseltamivir

Forma Farmacéutica:

Cápsula Dura

Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones:

- Tratamiento y profilaxis de infecciones causadas por el virus de la influenza tipo A y B, en niños mayores de un año y en adultos.
- Uso en la profilaxis estacional de la influenza en pacientes inmunodeprimidos adultos y pediátricos (edad = 1 año a 12 años)
- Tratamiento de la influenza en niños a partir de 6 meses de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o algún otro de los componentes, embarazo y lactancia.

Advertencia no es útil para el tratamiento de la gripa común.

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

Modificación de indicaciones.

Modificación de contraindicaciones y advertencias.

Inserto versión CDS 13.0 de Marzo de 2014.

Información para prescribir versión CDS 13.0 de Marzo de 2014.

Nuevas indicaciones:

- Tamiflu está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por el virus de la influenza tipo A y B, en niños, incluidos los neonatos a término, y en adultos.
- Tamiflu está indicado para la prevención (profilaxis) de la influenza en pacientes adultos y niños a partir de 1 año de edad.

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o algún otro de los componentes, embarazo y lactancia.

Advertencias:

- No es útil para el tratamiento de la gripa común.

- No es un sustituto de la vacunación anual de la influenza.
- La susceptibilidad a Oseltamivir de las cepas circulantes del virus de la influenza ha demostrado ser muy variable. Por lo tanto los médicos a la hora de decidir si se debe utilizar Oseltamivir, deben tener en cuenta la información más reciente disponible sobre los patrones de susceptibilidad a Oseltamivir de los virus que circulan en ese momento.
- Se han reportado casos de anafilaxis y reacciones cutáneas serias como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme. Se debe Suspende el Oseltamivir e iniciar el tratamiento adecuado en caso que se presente o se sospeche de reacciones alérgicas.
- El tratamiento debe iniciarse dentro de los dos días siguientes al comienzo de los síntomas gripales.

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones y Advertencias**

Las cuales en adelante figurarán:

**Indicaciones:**

- **Tamiflu está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por el virus de la influenza tipo A y B, en niños, incluidos los neonatos a término, y en adultos.**
- **Tamiflu está indicado para la prevención (profilaxis) de la influenza en pacientes adultos y niños a partir de 1 año de edad.**

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento o algún otro de los componentes, embarazo y lactancia.

**Advertencias:**

- **No es útil para el tratamiento de la gripa común.**
- **No es un sustituto de la vacunación anual de la influenza.**
- **La susceptibilidad a Oseltamivir de las cepas circulantes del virus de la influenza ha demostrado ser muy variable. Por lo tanto los médicos a la hora de decidir si se debe utilizar Oseltamivir, deben tener en cuenta la información más reciente disponible sobre los patrones de susceptibilidad a Oseltamivir de los virus que circulan en ese momento.**

- Se han reportado casos de anafilaxis y reacciones cutáneas serias como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme. Se debe Suspender el Oseltamivir e iniciar el tratamiento adecuado en caso que se presente o se sospeche de reacciones alérgicas.
- La eficacia no se ha establecido en pacientes que inician la terapia después de 48 horas de los síntomas.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir a la indicación y advertencias conceptuadas en el sentido de retirar cualquier información relacionada con el uso en pacientes inmunodeprimidos y mantener las advertencias conforme a lo solicitado en el Acta No. 6 de 2015 numeral 3.6.5

### 3.3.8. XTANDI®

Expediente : 20067345  
 Radicado : 2016029635  
 Fecha : 08/03/2016  
 Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.

Composición: Cada Cápsula Blanda contiene 40mg de Enzalutamida.

Forma Farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones: Cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración, cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes, mujeres en embarazo o en capacidad de quedar embarazadas. Precauciones: riesgo de crisis epilépticas, lesión cerebral subyacente, ictus, tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales o alcoholismo, antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes, administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal moderada clase b, no se recomienda administrar en pacientes con insuficiencia hepática grave esto ya que se elimina la enzalutamida principalmente por vía hepática. Pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Advertencias: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante con este medicamento. Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos, en caso de que se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el cyp2c9, se deben realizar controles adicionales del



coeficiente normalizado internacional (INR). En el ensayo afirm se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (últimos 6 meses) ó angina inestable reciente (últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de fase iii o iv. reacciones adversas: las más comunes y de manera frecuente son neutropenia, alucinaciones visuales, ansiedad, trastorno cognoscitivo, alteración de la memoria, hipertensión, piel seca prurito y de manera poco frecuente leucopenia crisis epiléptica, amnesia, alteración de la atención. dosificación y grupo etario: dosis: 160 mg en una sola dosis. Grupo etario: hombres adultos. Este medicamento está contraindicado en personas menores de 18 años.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 2 Mzo 2016
- Información para prescribir versión 2 Mzo 2016

Nuevas indicaciones:

Xtandi está indicado para el tratamiento de pacientes (hombres adultos) con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).

Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Xtandi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de composición y en mujeres que están o puedan quedar embarazadas.

Este medicamento está contraindicado en personas menores de 18 años.

Advertencias y precauciones:

Riesgo de convulsiones:

Se debe tener precaución al administrar XTANDI a pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores predisponentes incluyendo, pero no limitado a, lesión cerebral subyacente, accidente cerebrovascular, tumores cerebrales primarios, metástasis cerebrales o alcoholismo. Además, el riesgo de convulsiones puede ser

mayor en los pacientes que reciben medicamentos concomitantes que reducen el umbral convulsivo.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible:

Rara vez se han reportado casos del síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con Xtandi. El SEPR es un trastorno neurológico reversible y raro que puede manifestarse con síntomas de rápida evolución como convulsiones, cefalea, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere una confirmación mediante estudios por imágenes cerebrales, preferiblemente por resonancia magnética (RM). Se recomienda suspender la administración de Xtandi en pacientes que presenten SEPR.

Administración concomitante con cumarinas:

Se debe evitar la administración concomitante con warfarina y anticoagulantes de tipo cumarínico. En caso de que XTANDI se administre de manera concomitante con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (como warfarina o acenocumarol), se deben realizar monitoreos adicionales del Índice Internacional Normalizado (IIN).

Insuficiencia renal:

Se exige precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que XTANDI no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática:

Puesto que no hay datos en pacientes con insuficiencia hepática severa y la enzalutamida se elimina principalmente a través del hígado, no se recomienda administrar XTANDI a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Excipientes:

Xtandi contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar Xtandi.

Efectos sobre la capacidad para manejar vehículos y máquinas:

Debido al riesgo de convulsiones asociado al uso de Xtandi, se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de manejar vehículos o usar cualquier herramienta o máquina

en que la pérdida repentina del conocimiento pudiera causar un daño grave a ellos mismos o a los demás.

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

- Inserto versión 2 Mzo 2016
- Información para prescribir versión 2 Mzo 2016
- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.

Las cuales en adelante figurarán:

**Indicaciones:**

Xtandi está indicado para el tratamiento de pacientes (hombres adultos) con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).

**Contraindicaciones:**

Xtandi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de composición y en mujeres que están o puedan quedar embarazadas.

Este medicamento está contraindicado en personas menores de 18 años.

**Advertencias y precauciones:**

**Riesgo de convulsiones:**

Se debe tener precaución al administrar XTANDI a pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores predisponentes incluyendo, pero no limitado a, lesión cerebral subyacente, accidente cerebrovascular, tumores cerebrales primarios, metástasis cerebrales o alcoholismo. Además, el riesgo de convulsiones puede ser mayor en los pacientes que reciben medicamentos concomitantes que reducen el umbral convulsivo.

**Síndrome de encefalopatía posterior reversible:**

Rara vez se han reportado casos del síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con Xtandi. El SEPR es un trastorno

neurrológico reversible y raro que puede manifestarse con síntomas de rápida evolución como convulsiones, cefalea, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere una confirmación mediante estudios por imágenes cerebrales, preferiblemente por resonancia magnética (RM). Se recomienda suspender la administración de Xtandi en pacientes que presenten SEPR.

#### Administración concomitante con cumarinas:

Se debe evitar la administración concomitante con warfarina y anticoagulantes de tipo cumarínico. En caso de que XTANDI se administre de manera concomitante con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (como warfarina o acenocumarol), se deben realizar monitoreos adicionales del Índice Internacional Normalizado (IIN).

#### Insuficiencia renal:

Se exige precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que XTANDI no se ha estudiado en esta población de pacientes.

#### Insuficiencia hepática:

Puesto que no hay datos en pacientes con insuficiencia hepática severa y la enzalutamida se elimina principalmente a través del hígado, no se recomienda administrar XTANDI a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

#### Excipientes:

Xtandi contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar Xtandi.

#### Efectos sobre la capacidad para manejar vehículos y máquinas:

Debido al riesgo de convulsiones asociado al uso de Xtandi, se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de manejar vehículos o usar cualquier herramienta o máquina en que la pérdida repentina del conocimiento pudiera causar un daño grave a ellos mismos o a los demás.

### 3.3.9. BENVIDA® 100 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20091485

Radicado : 2016030181  
 Fecha : 09/03/2016  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene 100mg de Lacosamida

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Bloqueo aurículoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuets, a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo aurículoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia) Octubre 2014
- Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia) Octubre 2014

Nuevas indicaciones:

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años o mayores.

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

- **Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia) Octubre 2014**
- **Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia) Octubre 2014**
- **Modificación de indicaciones las cuales en adelante figurarán:**

**Indicaciones:**

- **Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.**
- **Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años o mayores.**

### 3.3.10. **BENVIDA® 50 mg TABLETA RECUBIERTA**

Expediente : 20091484  
 Radicado : 2016030184  
 Fecha : 09/03/2016  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50mg de Lacosamida

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Bloqueo aurículoventricular (av) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia) Octubre 2014
- Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia) Octubre 2014.

Nuevas indicaciones:

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años o mayores.

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

- Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia) Octubre 2014
- Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia) Octubre 2014
- Modificación de indicaciones las cuales en adelante figurarán:

**Indicaciones:**

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años o mayores.

**3.3.11. COMPLERA®**

Expediente : 20054501  
 Radicado : 2016030696  
 Fecha : 02/03/2016  
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25mg de Rilpivirina + 300mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 200mg de Emtricitabina.

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones : El uso de Complera® (emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos sin tratamiento antirretroviral previo.

Contraindicaciones: Complera® no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas cyp3a o el aumento del ph gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a complera® o a la clase de antr.o los anticonvulsivos: carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;o los antimicobacterianos: rifabutina, rifampicina, rifapentina;o los inhibidores de la bomba de protones, como esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol;o el glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única);o la hierba de san juan (hypericum

perforatum).precauciones y advertencias: acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis; pacientes coinfectados por el VIH-1 y el vhb; nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal; interacciones medicamentosas; trastornos depresivos; disminuciones en la densidad mineral ósea; coadministración con otros productos; redistribución de las grasas; síndrome de reconstitución inmunitaria.

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

- Modificación de Grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión CO/CR/VE-MAR16-US-FEB16 Núm. de revisión: 02 Fecha de la revisión: 08-Mar-2016.
- Información para prescribir versión CO/CR/VE-MAR16-US-FEB16 Núm. de revisión: 02 Fecha de la revisión: 08-Mar-2016

Nuevo grupo etario:

Complera<sup>®</sup>, una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIN) del VIH 1 (emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) (rilpivirina), está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes de 12 años o más sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y con un valor de ARN del VIH 1 inferior o igual a 100.000 copias/ml al comienzo del tratamiento, y en determinados pacientes con supresión virológica (ARN del VIH 1 <50 copias/ml) que se encuentran recibiendo un régimen antirretroviral estable al comienzo del tratamiento, con el fin de reemplazar su actual régimen terapéutico antirretroviral.

Nuevas indicaciones:

Complera<sup>®</sup>, una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIN) del VIH 1 (emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) (rilpivirina), está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes de 12 años o más sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y con un valor de ARN del VIH 1 inferior o igual a 100.000 copias/ml al comienzo del tratamiento, y en determinados pacientes con supresión virológica (ARN del VIH 1 <50 copias/ml) que se encuentran recibiendo un régimen antirretroviral estable al comienzo del tratamiento, con el fin de reemplazar su actual régimen terapéutico antirretroviral.



Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Complera® no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de Rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas CYP3A o el aumento del pH gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Complera® o a la clase de ANNTR:

- Los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;
- Los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina;
- Los inhibidores de la bomba de protones, como dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- El glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única);
- La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Advertencias y Precauciones:

- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis.
- Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Interacciones medicamentosas.
- Trastornos depresivos.
- Hepatotoxicidad.
- Efectos óseos del Tenofovir DF: Disminución de la densidad mineral ósea; y Defectos de mineralización.
- Coadministración con otros productos.
- Redistribución de las grasas.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria

Nuevas reacciones adversas:

Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis.  
 Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B.  
 Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.  
 Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.  
 Trastornos depresivos.  
 Hepatotoxicidad.  
 Efectos óseos del Tenofovir DF.  
 Síndrome de reconstitución inmunitaria

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información allegada no es adecuada para sustentar la solicitud dado que la mayoría de los estudios no corresponden a la misma asociación y tienen una casuística muy baja. Por lo tanto la Sala recomienda negar:

- **Modificación de Grupo etario.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión CO/CR/VE-MAR16-US-FEB16 Núm. de revisión: 02 Fecha de la revisión: 08-Mar-2016.**
- **Información para prescribir versión CO/CR/VE-MAR16-US-FEB16 Núm. de revisión: 02 Fecha de la revisión: 08-Mar-2016**

### 3.3.12. **BENVIDA® 150 mg TABLETA RECUBIERTA**

Expediente : 20091486  
 Radicado : 2016030186  
 Fecha : 09/03/2016  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lacosamida.

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

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

- **Modificación de indicaciones.**
- **Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia) Octubre 2014**
- **Información para prescribir CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia) Octubre 2014**

Nuevas indicaciones:

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años o mayores.

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

- **Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia) Octubre 2014**
- **Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia) Octubre 2014**
- **Modificación de Indicaciones las cuales en adelante figurarán:**

**Indicaciones:**

- **Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.**
- **Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años o mayores.**

### 3.3.13. NOXAFIL® NOXAFIL® TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

Expediente : 19985477 / 20064520  
 Radicado : 2016034953 / 2016034956  
 Fecha : 16/03/2016  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada 100mL contiene 4g de Posaconazol Micronizado  
 Cada tableta contiene 100mg de Posaconazol Micronizado

Forma Farmacéutica:

Suspensión Inyectable  
 Tabletas Recubiertas de Liberación Retardada

Indicaciones: Está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en pacientes mayores de 13 años: candidiasis orofaríngea, incluyendo a pacientes con enfermedad

refractaria a itraconazol y a fluconazol. Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad que sea refractaria a la anfotericina b, itraconazol o al voriconazol; o en pacientes que no toleren estos medicamentos. Candidiasis esofágica o candidemia en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina b, fluconazol o itraconazol, o en pacientes que no toleren estos productos. Fusariosis, zygomycosis, criptococosis, cromoblastomycosis y micetoma en pacientes con enfermedad refractaria a otro tratamiento, o en pacientes que no toleren otros tratamientos. Coccidioidomycosis noxafil también está indicado para la profilaxis de infecciones micóticas invasivas, incluyendo tanto levaduras como mohos, en pacientes mayores de 13 años, que tengan riesgo de desarrollar estas infecciones, como pacientes con neutropenia prolongada o receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas. La refractariedad se define como la progresión de la infección o la falla de la mejoría después de un período mínimo de tratamiento (fungemia persistente: 3 días; infecciones no micóticas: 7 días; candidiasis esofágica: 14 días) de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.

**Contraindicaciones:** Posaconazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al posaconazol o a cualquier componente del producto. Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de los sustratos cyp3a4 terfenadina, astemizol, cisapride, pimozida o quinidina con posaconazol está contraindicada, ya que las concentraciones plasmáticas altas de estos medicamentos pueden causar prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones "torsade de pointes". La co-administración con inhibidores de hmg-coa reductasa, que son metabolizados en primer lugar por el cyp3a4, está contraindicado puesto que el incremento en la concentración plasmática de estos medicamentos puede llevar a rabiomólisis. Aunque no se ha estudiado in vitro ni in vivo, posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides del ERGOT que pueden causar ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides ERGOT está contraindicada.

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

- Modificación de indicaciones.
- Información para prescribir versión 01-2016

Nuevas indicaciones:

Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada y Suspensión oral están indicadas para la profilaxis de las infecciones fúngicas invasivas, incluyendo Levaduras y Mohos, en pacientes de 13 años de edad o mayores, que están en alto riesgo de desarrollar

estas infecciones, tales como pacientes con neutropenia prolongada o con trasplante de células madre Hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés).

Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada y Suspensión oral están indicados para el uso en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes de 13 años y mayores:

- Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad que sea refractaria a la anfotericina B, itraconazol o al voriconazol; o en pacientes que no toleren estos medicamentos. La refractariedad se define como progresión de la infección o falla en la mejoría después de al menos 7 días de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.
- Candidiasis esofágica o candidemia en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina B, fluconazol o itraconazol, o en pacientes que no toleren estos productos. La refractariedad se define como la progresión de la infección o la falla de la mejoría después de un período mínimo de tratamiento (fungemia persistente: 3 días; infecciones no fungémicas: 7 días; candidiasis esofágica: 14 días) de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.
- Fusariosis, zygomycosis, criptococosis, cromoblastomycosis y micetoma en pacientes con enfermedad refractaria a otro tratamiento, o en pacientes que no toleren otros tratamientos.
- Coccidioidomycosis

Noxafil® Suspensión Oral también está indicado para el uso en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes de 13 años de edad y mayores:

- Candidiasis orofaríngea, incluyendo a pacientes con enfermedad refractaria a itraconazol y a fluconazol. Refractariedad se define como la progresión de la infección o falla en la mejoría después de un mínimo de 7 días de las dosis terapéuticas previas o terapia antimicótica efectiva.

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

- Información para prescribir versión 01-2016
- Modificación de Indicaciones las cuales en adelante figurarán:

#### Indicaciones:

**Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada y Suspensión oral están indicadas para la profilaxis de las infecciones fúngicas invasivas, incluyendo Levaduras y Mohos, en pacientes de 13 años de edad o mayores, que están en**

alto riesgo de desarrollar estas infecciones, tales como pacientes con neutropenia prolongada o con trasplante de células madre Hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés).

Noxafil® Tabletas recubiertas de liberación retardada y Suspensión oral están indicados para el uso en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes de 13 años y mayores:

- **Aspergilosis invasiva** en pacientes con enfermedad que sea refractaria a la anfotericina B, itraconazol o al voriconazol; o en pacientes que no toleren estos medicamentos. La refractariedad se define como progresión de la infección o falla en la mejoría después de al menos 7 días de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.
- **Candidiasis esofágica o candidemia** en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina B, fluconazol o itraconazol, o en pacientes que no toleren estos productos. La refractariedad se define como la progresión de la infección o la falla de la mejoría después de un período mínimo de tratamiento (fungemia persistente: 3 días; infecciones no fungémicas: 7 días; candidiasis esofágica: 14 días) de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.
- **Fusariosis, zygomycosis, criptococosis, cromoblastomycosis y micetoma** en pacientes con enfermedad refractaria a otro tratamiento, o en pacientes que no toleren otros tratamientos.
- **Coccidioidomicosis**

Noxafil® Suspensión Oral también está indicado para el uso en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes de 13 años de edad y mayores:

- **Candidiasis orofaríngea**, incluyendo a pacientes con enfermedad refractaria a itraconazol y a fluconazol. Refractariedad se define como la progresión de la infección o falla en la mejoría después de un mínimo de 7 días de las dosis terapéuticas previas o terapia antimicótica efectiva.

### 3.3.14. ZAVEDOS I.V. X 10 mg

Expediente : 19947692  
 Radicado : 2016036596  
 Fecha : 18/03/2016  
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 10mg de Idarubicina Clorhidrato

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Coadyudante en el tratamiento de la leucemia mielógena aguda del adulto y leucemia linfocítica aguda en niños.

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia, pacientes con daño renal o hepático grave, con infecciones no controladas, supresión de la médula ósea, enfermedad cardíaca pre-existente. Antes y después del tratamiento se deben realizar electrocardiogramas y ecocardiogramas.

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:

- Modificación de indicaciones.
- Inseto basado en CDS versión 3.0 ajustada, de marzo 06 de 2014.
- Información para prescribir basado en CDS versión 3.0 ajustada, de marzo 06 de 2014.

Nuevas indicaciones: Indicaciones Terapéuticas

Coadyuvante en el tratamiento de la Leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés) en adultos y tratamiento de segunda línea para Leucemia linfocítica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) en adultos y niños.

De acuerdo a lo solicitado por el Ministerio de Salud como parte del Plan Nacional de Desarrollo.

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

- Inseto basado en CDS versión 3.0 ajustada, de marzo 06 de 2014.
- Información para prescribir basado en CDS versión 3.0 ajustada, de marzo 06 de 2014.
- Modificación de Indicaciones las cuales en adelante figurarán:

**Indicaciones:**

**Indicaciones Terapéuticas:** Coadyuvante en el tratamiento de la Leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés) en adultos y tratamiento de

**segunda línea para Leucemia linfocítica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) en adultos y niños.**

### 3.3.15. **BENVIDA® 200 mg TABLETA RECUBIERTA**

Expediente : 20091489  
 Radicado : 2016036065  
 Fecha : 18/03/2016  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada tableta contiene 200mg de Lacosamida.

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuets, a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo aurículoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia) Octubre 2014
- Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia) Octubre 2014.

Nuevas indicaciones:

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años o mayores

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

- **Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia) Octubre 2014**



- **Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia) Octubre 2014**
- **Modificación de Indicaciones las cuales en adelante figurarán:**

#### **Indicaciones:**

- **Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.**
- **Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años o mayores.**

#### **3.3.16. AGGLAD OFTENÓ®**

Expediente : 19924045  
 Radicado : 2015034889 / 2015051209 / 2016010343  
 Fecha : 2015/03/20-2015/04/24  
 Interesado : Laboratorios Sophia de Colombia LTDA  
 Fabricante : Laboratorios Sophia S.A de C.V

Composición: cada mL de solución oftálmica contiene tartrato de brimonidina 2mg

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Para el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. Para el tratamiento de la presión intraocular postoperatoria en pacientes sometidos a trabeculoplastia laser.

Contraindicaciones: En cualquier caso de alergia conocida a alguno de los componentes de la fórmula. Los pacientes con alergia conocida a la apraclonidina en general no desarrollan una respuesta alérgica temprana luego de la administración de brimonidina. El uso de brimonidina no está contraindicado en casos de enfermedad cardiopulmonar, aunque deberá usarse con precaución en sujetos con enfermedad cardiovascular severa, ya que el tartrato de brimonidina tiene efectos mínimos sobre la presión arterial y la hemodinámica cardiopulmonar. No deberá administrarse a sujetos que estén recibiendo fármacos inhibidores de la MAO.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la respuesta al requerimiento emitido mediante concepto en el Acta No. 17 de 2015, numeral 3.3.6 y solicita aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia los cuales corresponden a un texto distinto al solicitado inicialmente:

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto Versión 01–2014 / IPP Versión 01- 2014

Nuevas indicaciones: Indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. Es eficaz en la prevención del aumento de la presión intraocular que se desarrolla después de cirugía ocular, iridotomía y trabeculoplastia con láser de argón.

Nuevas contraindicaciones: Agglad Ofteno ® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la brimonidina o a cualquier componente de la formulación; contraindicado en niños menores de 12 años y neonatos; contraindicado en pacientes que se encuentren recibiendo terapia médica con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), así como con antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos (mianserina).

Nuevas precauciones y advertencias:

Agglad Ofteno ® puede potenciar síndromes asociados a insuficiencia vascular y no se ha estudiado en pacientes con deterioro de la función renal o hepática, úsese con precaución.

A pesar de que la brimonidina en estudios clínicos tuvo efectos mínimos sobre la presión arterial de los pacientes, se debe tener precaución con el uso de brimonidina en el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular severa concomitante.

Deberá usarse con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangiitis obliterante.

La brimonidina puede causar fatiga o mareo en algunos pacientes. Se debe advertir a los pacientes sobre evitar realizar actividades que requieran concentración como manejar maquinaria pesada, ya que este medicamento puede provocar una disminución de la letargia.

La brimonidina no demostró efectos carcinogénicos en un estudio de 21 meses realizado en ratones a los cuales se les administraron dosis de 2.5 mg/Kg de peso corporal por día vía oral o en un estudio de 2 años en el que se les administró una dosis oral de 1 mg/Kg. Estas dosis proporcionaron una concentración en plasma equivalente a 77 y 118 veces, respectivamente, la concentración encontrada en plasma en humanos tras la administración ocular de la dosis recomendada.

La brimonidina no fue mutagénica en varios estudios in vitro e in vivo, incluyendo la prueba de Ames, ensayo de regulación de huésped, prueba de aberraciones

cromosómicas en células de ovario de hámster chino (CHO), prueba de letalidad dominante y estudios citogenéticos en ratones.

No utilizar Agglad Ofteno ® con lentes de contacto blandas puestas. Las lentes de contacto deberán quitarse antes de la aplicación de las gotas y no volverán a ponerse hasta pasados 15 minutos después del uso de Agglad Ofteno ®.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada como respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 17 de 2015, numeral 3.3.6 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- Inserto Versión 01–2014 / Información para prescribir Versión 01- 2014 allegados con radicado 2016010343 de 29/01/2016
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias

Los cuales en adelante figurarán:

**indicaciones:** Indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. Es eficaz en la prevención del aumento de la presión intraocular que se desarrolla después de cirugía ocular, iridotomía y trabeculoplastia con láser de argón.

**Contraindicaciones:** Agglad Ofteno ® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la brimonidina o a cualquier componente de la formulación; contraindicado en niños menores de 12 años y neonatos; contraindicado en pacientes que se encuentren recibiendo terapia médica con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), así como con antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos (mianserina).

**Precauciones y advertencias:**

Agglad Ofteno ® puede potenciar síndromes asociados a insuficiencia vascular y no se ha estudiado en pacientes con deterioro de la función renal o hepática, úsese con precaución.

A pesar de que la brimonidina en estudios clínicos tuvo efectos mínimos sobre la presión arterial de los pacientes, se debe tener precaución con el uso de brimonidina en el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular severa concomitante.

Deberá usarse con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangeítis obliterante.

La brimonidina puede causar fatiga o mareo en algunos pacientes. Se debe advertir a los pacientes sobre evitar realizar actividades que requieran concentración como manejar maquinaria pesada, ya que este medicamento puede provocar una disminución de la letargia.

La brimonidina no demostró efectos carcinogénicos en un estudio de 21 meses realizado en ratones a los cuales se les administraron dosis de 2.5 mg/Kg de peso corporal por día vía oral o en un estudio de 2 años en el que se les administró una dosis oral de 1 mg/Kg. Estas dosis proporcionaron una concentración en plasma equivalente a 77 y 118 veces, respectivamente, la concentración encontrada en plasma en humanos tras la administración ocular de la dosis recomendada.

La brimonidina no fue mutagénica en varios estudios in vitro e in vivo, incluyendo la prueba de Ames, ensayo de regulación de huésped, prueba de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino (CHO), prueba de letalidad dominante y estudios citogenéticos en ratones.

No utilizar Agglad Ofteno® con lentes de contacto blandas puestas. Las lentes de contacto deberán quitarse antes de la aplicación de las gotas y no volverán a ponerse hasta pasados 15 minutos después del uso de Agglad Ofteno®.

### 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

#### A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

##### 3.4.1. HAVRIX (JUNIOR 720) VACUNA HAVRIX 1440 VACUNA

Expediente : 19989753 / 19991775  
Radicado : 2016022713 / 2016022718  
Fecha : 24/02/2016  
Interesado : GlaxoSmithKline S.A

Composición:

Havrix (JUNIOR 720) Vacuna

Cada jeringa prellenada por 0,5mL contiene antígeno del virus de la hepatitis A HAV 720 Unidades Elisa.

## Havrix 1440 Vacuna

Cada jeringa pre-llenada por 1mL contiene antígeno HAV 1440 Unidades Elisa

Forma Farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización activa contra el virus de la hepatitis a en sujetos con riesgo de exposición al virus de la hepatitis A.

Contraindicaciones: No se debe administrar havrix® a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna, ni a quienes hayan presentado signos de hipersensibilidad tras una administración anterior de havrix®.

Advertencias y precauciones: como ocurre con otras vacunas, se debe posponer la administración de havrix® en personas con una enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación.

Es posible que algunas personas se encuentren en el período de incubación de una infección por hepatitis a en el momento de la vacunación. No se sabe si en estos casos havrix® previene la hepatitis a.

En pacientes sometidos a hemodiálisis y en personas con un sistema inmunológico deficiente puede que no se obtengan títulos de anticuerpos anti-vha adecuados tras la dosis única de havrix®. Por tanto, estos pacientes podrán requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Havrix® contiene pequeñas cantidades de neomicina. La vacuna deberá utilizarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a este antibiótico.

Como con todas las vacunas inyectables, se debe tener a disposición inmediata el tratamiento médico y supervisión adecuados en el raro caso que se presenten reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos. Havrix® puede administrarse a personas infectadas con el vih. La seropositividad contra la hepatitis a no resulta una contraindicación.

Embarazo y lactancia



se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Havrix™ puede administrarse a personas infectadas con el VIH.  
La seropositividad contra la hepatitis A no resulta una contraindicación

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

- Inserto versión GDS011/IPI 08 (15/09/2015)
- Información para prescribir versión GDS011/IPI 08 (15/09/2015)
- Modificación de Precauciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:

**Precauciones y advertencias:**

Como ocurre con otras vacunas, se debe posponer la administración de Havrix™ en personas con una enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación.

Es posible que algunas personas se encuentren en el período de incubación de una infección por hepatitis A en el momento de la vacunación. No se sabe si en estos casos Havrix™ previene la hepatitis A.

En pacientes sometidos a hemodiálisis y en personas con un sistema inmunológico deficiente, puede que no se obtengan títulos de anticuerpos anti-VHA adecuados tras la dosis única de Havrix™. Por tanto, estos pacientes podrán requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Como con todas las vacunas inyectables, se debe tener a disposición inmediata el tratamiento médico y supervisión adecuados en el raro caso que se presenten reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Havrix™ puede administrarse a personas infectadas con el VIH.

La seropositividad contra la hepatitis A no resulta una contraindicación.

### 3.4.2. AVONEX® INTERFERON BETA-1A JERINGA PRELLENADA

Expediente : 19977936  
 Radicado : 2016033339  
 Fecha : 14/03/2016  
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 30mcg de Interferon Beta-1a

Forma Farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Para el tratamiento de las recaídas de esclerosis múltiple de forma de retardar la progresión de incapacidad física y disminuir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas. La seguridad y la eficacia en pacientes con esclerosis múltiple progresiva crónica no han sido evaluadas. Tratamiento de los pacientes con antecedentes de un episodio clínico de desmielinización y hallazgos de resonancia magnética conclusivos de esclerosis múltiple.

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante, o a cualquiera de los demás componentes de la formulación. Menores de 12 años, embarazo, lactancia. Emplear con precaución en pacientes con depresión. Advertir a los pacientes tratados con el producto que informen de inmediato a sus médicos cualquier síntoma de depresión y/o idea suicida. Pacientes con trastornos convulsivos preexistentes. Pacientes con cardiopatías tales como angina, insuficiencia cardiaca congestiva o arritmia deberán ser estrechamente controlados para detectar la aparición de signos de empeoramiento de su patología al iniciar el tratamiento. El producto no ejerce efectos cardiotóxicos directos. Sin embargo, los síntomas de tipo gripal observados con el producto pueden ser motivo de tensión para los pacientes con cardiopatías severas.

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:

- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.
- Insertos para las presentaciones en Jeringa Prellenada y Pluma con Jeringa Prellenada, número de versión: 2, Fecha de la versión: 23-Feb-2015, Número de revisión: 01, Fecha de revisión: 10-marzo-2016
- Información para prescribir para las presentaciones en Jeringa Prellenada y Pluma con Jeringa Prellenada, número de versión: 2, Fecha de la versión: 23-Feb-2015, Número de revisión: 01, Fecha de revisión: 10-marzo-2016.



Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Interferón beta natural o recombinante, o a cualquiera de los demás componentes de la formulación.

Menores de 12 años, Embarazo, lactancia.

Pacientes con depresión severa activa y/o ideación suicida

Precauciones generales

Se debe administrar Avonex® con precaución a pacientes con:

- Antecedentes depresivos anteriores o activos
- Epilepsia
- Insuficiencia renal o hepática grave y en aquellos con Mielosupresión grave
- Síndrome nefrótico
- Microangiopatía trombótica
- Antecedentes hepáticos
- Enfermedades cardíacas

Monitoree estrechamente a los pacientes con mielosupresión con recuento hematológico completo, diferencial y plaquetas.

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a Avonex® (anticuerpos neutralizantes), los cuales se asocian con una disminución de los efectos biológicos de Avonex®

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

- **Insertos para las presentaciones en Jeringa Prellenada y Pluma con Jeringa Prellenada, número de versión: 2, Fecha de la versión: 23-Feb-2015, Número de revisión: 01, Fecha de revisión: 10-marzo-2016**
- **Información para prescribir para las presentaciones en Jeringa Prellenada y Pluma con Jeringa Prellenada, número de versión: 2, Fecha de la versión: 23-Feb-2015, Número de revisión: 01, Fecha de revisión: 10-marzo-2016.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias, las cuales en adelante figurarán:**

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Interferón beta natural o recombinante, o a cualquiera de los demás componentes de la formulación.

**Menores de 12 años, Embarazo, lactancia.  
Pacientes con depresión severa activa y/o ideación suicida**

**Precauciones generales:**

**Se debe administrar Avonex® con precaución a pacientes con:**

- **Antecedentes depresivos anteriores o activos**
- **Epilepsia**
- **Insuficiencia renal o hepática grave y en aquellos con Mielosupresión grave**
- **Síndrome nefrótico**
- **Microangiopatía trombótica**
- **Antecedentes hepáticos**
- **Enfermedades cardíacas**

**Monitorice estrechamente a los pacientes con mielosupresión con recuento hematológico completo, diferencial y plaquetas.**

**Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a Avonex® (anticuerpos neutralizantes), los cuales se asocian con una disminución de los efectos biológicos de Avonex®**

**Trastornos depresivos previos o actuales, en particular si tuvo ideación suicida. La depresión y la ideación suicida ocurren con mayor frecuencia en la población con EM y en asociación al interferón. Aconseje que se informe de inmediato a su médico cualquier síntoma de depresión y/o idea suicida. Controle estrechamente a los pacientes que muestren depresión durante el tratamiento con AVONEX® y trate adecuadamente. Considere suspender AVONEX®**

**Epilepsia y en pacientes en tratamiento con antiepilépticos, particularmente si no está adecuadamente controlado.**

**Insuficiencia renal, insuficiencia hepática grave, mielosupresión severa.**

**Síndrome nefrótico. Se han reportado casos de síndrome nefrótico con diferentes grados de nefropatía, incluyendo glomerulonefritis focal y segmental, enfermedad de cambios mínimos, glomerulonefritis membrano-proliferativa y glomerulonefritis membranosa durante el tratamiento con productos de interferón beta. Los eventos se reportaron en diferentes momentos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con el interferón beta. Se recomienda el monitoreo periódico de los signos y síntomas tempranos, por ejemplo, edema, proteinuria y alteración de la función renal, especialmente en los pacientes con alto riesgo de enfermedad renal. Se requiere el tratamiento**

inmediato del síndrome nefrótico y se debe considerar la discontinuación del tratamiento con Avonex.

**Microangiopatía trombótica.** Con el uso de interferones beta, se han reportado casos de microangiopatía trombótica manifestadas como púrpura trombocitopéptica trombótica o síndrome urémico hemolítico, incluyendo casos fatales. Los eventos se reportaron en diferentes momentos durante el tratamiento y puede ocurrir varias semanas o años después de iniciado el tratamiento con el interferón beta. Las manifestaciones clínicas tempranas incluyen trombocitopenia, hipertensión de inicio nuevo y alteración de la función renal. Si se observan manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica, se recomienda la realización de pruebas de la cantidad de plaquetas, concentración de deshidrogenasa láctica sérica, esquistocitos (fragmentación eritrocitaria) en un frotis de sangre y de la función renal. Si se diagnostica microangiopatía trombótica, se requerirá de un tratamiento inmediato (que puede considerar la exanguínea transfusión). Se recomienda la discontinuación inmediata de Avonex.

Durante la postcomercialización, se registraron casos de lesión hepática con elevación de enzimas hepáticas, hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática, en pacientes en tratamiento con interferón beta. En algunos casos, junto a otros medicamentos asociados a daño hepático. El potencial sumatorio hepatotóxico (e.g. con alcohol) no ha sido determinado. Monitoree signos de daño hepático, en especial si se utiliza junto a otros medicamentos asociados a daño hepático.

Se debe controlar estrechamente aquellos pacientes con enfermedades cardiacas tales como: angina, insuficiencia cardiaca congestiva o por el empeoramiento de su situación clínica durante el tratamiento con Avonex. Los síntomas pseudogripales que se presentan con el tratamiento con Avonex pueden resultar estresantes para aquellos pacientes con una enfermedad cardiaca subyacente.

El uso de interferones se ha asociado a alteraciones en los resultados de laboratorio. Se recomienda realizar pruebas analíticas de control, en especial recuento leucocitario completo y diferencial, recuento de plaquetas y química sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática. Monitoree estrechamente a los pacientes con mielosupresión con recuento hematológico completo, diferencial y plaquetas.

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a AVONEX® (anticuerpos neutralizantes), los cuales se asocian con una disminución de los efectos biológicos de AVONEX® *in vitro* e *in vivo* y potencialmente, pueden disminuir la eficacia clínica. Se estima que la formación de anticuerpos neutralizantes alcanza una meseta después de 12 meses de tratamiento. Se estima que 5 al 8% de los

**pacientes tratados hasta 2 años con AVONEX® desarrollarán anticuerpos neutralizantes.**

**El uso de pruebas diferentes para detectar anticuerpos séricos a interferones limita la capacidad para comparar la antigenicidad entre diferentes productos.**

**No se han realizado estudios de los efectos de AVONEX® sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinarias.**

### **3.4.3. ZOSTAVAX® VACUNA DE VIRUS VIVOS CONTRA EL HERPES ZOSTER (OKA/MERCK)**

Expediente : 20018952  
 Radicado : 2016035656  
 Fecha : 17/03/2016  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cepa viva atenuada OKA/MERCK del virus de varicela-zoster 19400 PFU

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: Indicado para la inmunización de individuos de 50 años de edad o más, para la prevención de herpes zoster, neuralgia post-herpética (PHN), reducción del dolor agudo y crónico asociado al zoster.

Contraindicaciones:

1. Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo la gelatina.
2. historia de reacciones anafilácticas / anafilactoides a la neomicina (cada dosis de la vacuna reconstituida contiene cantidades traza de neomicina). la alergia a la neomicina generalmente se manifiesta como una dermatitis de contacto. sin embargo, un historial de dermatitis de contacto debida a la neomicina no es una contraindicación para recibir las vacunas de virus vivos.
3. estados primarios y adquiridos de inmunodeficiencia debido a las condiciones como son: leucemias agudas y crónicas; linfoma, otras condiciones que afectan la médula ósea o el sistema linfático; inmunosupresión debido a hiv/sida; deficiencias inmunes celulares.
4. terapia inmunosupresora (incluyendo altas dosis de corticosteroides); sin embargo, zostavax no está contraindicado para el uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos / inhalados ó corticosteroides sistémicos de baja dosis ó en

- pacientes quienes están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, p.ej., para insuficiencia adrenal.
5. tuberculosis activa no tratada.
  6. embarazo
  7. lactancia
  8. uso en niños.
  9. zostavax es una vacuna de virus vivos contra el herpes zoster y su administración puede resultar en una enfermedad diseminada en pacientes inmunosuprimidos y pacientes que reciben terapia inmunosupresora.

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto versión 03-2016.
- Información para prescribir versión 03-2016

Contraindicaciones:

Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo la gelatina.

Historia de reacciones anafilácticas/anafilactoides a la neomicina (cada dosis de la vacuna reconstituida contiene cantidades traza de neomicina). La alergia a la neomicina generalmente se manifiesta como una dermatitis de contacto. Sin embargo, un historial de dermatitis de contacto debida a la neomicina no es una contraindicación para recibir las vacunas de virus vivos.

Zostavax<sup>®</sup> es una vacuna de la cepa viva atenuada del virus de varicela zoster y su administración puede resultar en una enfermedad diseminada en individuos que están inmunosuprimidos o inmunodeficientes.

Estados primarios y adquiridos de inmunodeficiencia debido a las condiciones como son: leucemias agudas y crónicas; linfoma, otras condiciones que afectan la médula ósea o el sistema linfático; inmunosupresión debido a VIH/SIDA; deficiencias inmunes celulares.

Terapia inmunosupresora (incluyendo altas dosis de corticosteroides). Sin embargo, Zostavax<sup>®</sup> no está contraindicado para el uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos/inhalados ó corticosteroides sistémicos de baja dosis ó en

pacientes quienes están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, p.ej., para insuficiencia adrenal.

Tuberculosis activa no tratada.

Embarazo

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

- Inserto versión 03-2016.
- Información para prescribir versión 03-2016
- Modificación de contraindicaciones, las cuales en adelante figurarán:

**Contraindicaciones:**

**Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo la gelatina.**

**Historia de reacciones anafilácticas/anafilactoides a la neomicina (cada dosis de la vacuna reconstituida contiene cantidades traza de neomicina). La alergia a la neomicina generalmente se manifiesta como una dermatitis de contacto. Sin embargo, un historial de dermatitis de contacto debida a la neomicina no es una contraindicación para recibir las vacunas de virus vivos.**

**Zostavax® es una vacuna de la cepa viva atenuada del virus de varicela zoster y su administración puede resultar en una enfermedad diseminada en individuos que están inmunosuprimidos o inmunodeficientes.**

**Estados primarios y adquiridos de inmunodeficiencia debido a las condiciones como son: leucemias agudas y crónicas; linfoma, otras condiciones que afectan la médula ósea o el sistema linfático; inmunosupresión debido a VIH/SIDA; deficiencias inmunes celulares.**

**Terapia inmunosupresora (incluyendo altas dosis de corticosteroides). Sin embargo, Zostavax® no está contraindicado para el uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos/inhalados ó corticosteroides sistémicos de baja dosis ó en pacientes quienes están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, p.ej., para insuficiencia adrenal.**

**Tuberculosis activa no tratada.**

## Embarazo

### B) PRODUCTOS DE SINTESIS

#### 3.4.4. STRATTERA 80mg STRATTERA 60mg STRATTERA 40mg STRATTERA 25mg STRATTERA 18mg STRATTERA 10mg

Expediente : 20027869 / 19943861 / 19943625 / 19943627 / 19943862 / 19943626  
 Radicado : 2016025421 / 2016025422 / 2016025427 / 2016025423 / 2016025426 /  
 2016025424  
 Fecha : 29/02/2016  
 Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc

#### Composición:

Cada capsula dura contiene 80 mg de Atomoxetina.  
 Cada capsula dura contiene 60 mg de Atomoxetina  
 Cada capsula dura contiene 40 mg de Atomoxetina  
 Cada capsula dura contiene 25 mg de Atomoxetina  
 Cada capsula dura contiene 18 mg de Atomoxetina  
 Cada capsula dura contiene 10 mg de Atomoxetina

Forma Farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Indicado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños de 6 años de edad o mayores, adolescentes o adultos.

Contraindicaciones: Contraindicada en pacientes que son hipersensibles a la atomoxetina u otros componentes del producto. No deberá ser tomada junto con un imao, ni dentro de las 2 semanas después de interrumpir la administración de un imao. No deberá indicarse el tratamiento con un imao dentro de las 2 semanas después de interrumpir la administración de strattera®.

Para el caso de otros fármacos que afectan las concentraciones cerebrales de monoaminas y que se han tomado combinados con un imao, se informaron casos de reacciones serias, a veces fatales incluyendo hipertermia, rigidez, mioclono, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y alteraciones en el estado mental que comprenden agitación extrema que progresa a

delirio y coma. Algunos casos presentaron características que se asemejaban al síndrome neuroléptico maligno. Dichas reacciones pueden ocurrir cuando estos fármacos se administran concomitantemente o cercanos a su discontinuación. En estudios clínicos, el uso de strattera® estuvo asociado con un mayor riesgo de midriasis y, por consiguiente, no se recomienda su uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

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

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la atomoxetina o a alguno de los excipientes.

Atomoxetina no se debe utilizar en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs). Atomoxetina no se debe utilizar, como mínimo, en las dos semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con IMAOs. El tratamiento con IMAOs no se debe iniciar antes de haber transcurrido dos semanas tras la interrupción del tratamiento con atomoxetina.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, puesto que en los ensayos clínicos el uso de atomoxetina estuvo asociado con un aumento en la incidencia de midriasis.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves. Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo – Efectos cardiovasculares.

Trastornos cardiovasculares graves pueden incluir hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatía, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos causados por una disfunción de los canales de iones). Trastornos cerebrovasculares graves pueden incluir aneurisma cerebral o ictus.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con feocromocitoma o con antecedentes de feocromocitoma

Nuevas advertencias y precauciones especiales de empleo

El uso de Atomoxetina con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en niños, adolescentes y/o adultos deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:



- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento.
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados.
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación a los síntomas descritos y reportado inmediatamente a los profesionales tratantes.

Este principio activo no debe ser usado en menores de 6 años dado que la seguridad y eficacia en esta población no ha sido aún establecida.

Se deberá evaluar la relación costo-beneficio en pacientes con:

- Antecedentes o diagnóstico de hipertensión arterial
- Antecedentes o diagnóstico de malformaciones cardiovasculares

El tratamiento con atomoxetina no está indicado en todos los casos que cursan con este síndrome. La posibilidad de instalarlo debe ser considerada a la luz de la historia completa y evaluación exhaustiva del paciente. La prescripción debe depender de lo que el médico especialista establezca a partir de considerar gravedad, severidad y persistencia de los síntomas y edad del paciente. La prescripción no debe depender de la sola presencia de uno o más síntomas comportamentales.

#### Comportamiento suicida

Se han notificado comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) en pacientes tratados con atomoxetina. En ensayos clínicos doble ciego, los comportamientos suicidas fueron poco frecuentes, si bien se observaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con atomoxetina, comparados con aquellos tratados con placebo, en los que no se produjeron tales acontecimientos. En ensayos clínicos doble ciego con adultos no hubo diferencias entre atomoxetina y placebo en la frecuencia de comportamiento suicida. En los pacientes que están siendo tratados de ADHD debe vigilarse cuidadosamente la aparición o el empeoramiento del comportamiento suicida.

#### Muerte súbita y anomalías cardíacas preexistentes

Se han notificado casos de muerte súbita en pacientes con anomalías cardíacas estructurales, que estaban tomando las dosis habituales de atomoxetina. Aunque algunas anomalías cardíacas estructurales graves por sí solas conllevan un riesgo incrementado de muerte súbita, atomoxetina sólo debe usarse con precaución en pacientes con anomalías cardíacas estructurales graves conocidas y con la aprobación de un cardiólogo.

### Efectos cardiovasculares

Atomoxetia puede afectar a la frecuencia cardíaca y a la presión arterial.

La mayoría de los pacientes que toman atomoxetina experimentan un modesto incremento en la frecuencia cardíaca (media < 10 lpm) y/o un incremento en la presión arterial (media < 5 mm Hg).

Sin embargo, datos combinados de ensayos clínicos controlados y no controlados en ADHD muestran que aproximadamente 8-12% de niños y adolescentes y 6-10% de adultos, experimentan cambios más pronunciados en la frecuencia cardíaca (20 latidos por minuto o más) y presión arterial (15-20 mmHg o más). El análisis de estos datos de ensayos clínicos muestra que aproximadamente en un 15-26% de los niños y adolescentes y 27-32% de adultos que experimentaron dichos cambios en la presión arterial y frecuencia cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina, estos cambios tuvieron un incremento sustancial o progresivo. Cambios mantenidos a largo plazo en la presión arterial podrían potencialmente dar lugar a consecuencias clínicas como hipertrofia miocárdica. Como resultado de éstos hallazgos, en los pacientes en los que se está considerando el tratamiento con atomoxetina, se debe realizar una historia clínica minuciosa y un exámen físico para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca, y deben ser evaluados por un cardiólogo si los hallazgos iniciales sugieren dichos antecedentes o enfermedad.

Se recomienda que la frecuencia cardíaca y la presión arterial sean medidas y registradas antes de que comience el tratamiento y durante el tratamiento, después de cada ajuste de dosis y después al menos cada 6 meses para detectar posibles aumentos clínicamente importantes. En población pediátrica se recomienda el uso de una tabla de percentiles. En adultos, se debería seguir las guías de referencia habituales para hipertensión.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves.

Atomoxetina debe utilizarse con precaución en pacientes cuya condición médica subyacente pueda empeorar con aumentos en la presión arterial y frecuencia cardíaca, como pacientes con hipertensión, taquicardia o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares.

Los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran una enfermedad cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina, deben someterse rápidamente a una evaluación por un cardiólogo.

Además atomoxetina debe usarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida o pacientes con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT.

Como se han notificado también casos de hipotensión ortostática, debe utilizarse atomoxetina con precaución en cualquier situación que pueda predisponer a los pacientes a tener hipotensión o situaciones asociadas a cambios bruscos en la frecuencia cardíaca o presión arterial.

#### Efectos cerebrovasculares

En los pacientes con factores de riesgo adicionales de enfermedad cerebrovascular (como antecedentes de enfermedad cardiovascular, tratamientos concomitantes que eleven la presión arterial) se deben evaluar signos y síntomas neurológicos en cada visita tras haber iniciado el tratamiento con atomoxetina.

#### Efectos hepáticos

Muy raramente, se han notificado de forma espontánea casos de daño hepático, manifestado con un incremento en las enzimas hepáticas y la bilirrubina con ictericia. También muy raramente, se han notificado casos de daño hepático grave, incluyendo fallo hepático agudo. Debe interrumpirse el tratamiento con Strattera® y no se debe reiniciar en pacientes con ictericia o evidencia, mediante pruebas de laboratorio, de daño hepático.

#### Síntomas psicóticos o maníacos

Pueden aparecer síntomas psicóticos o maníacos asociados al tratamiento, p.ej. alucinaciones, pensamiento delirante, manía o agitación en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o de manía pueden ser causados por la administración de atomoxetina a dosis habituales. Si ocurren tales síntomas, se debe tomar en consideración un posible efecto causal de la atomoxetina, y debe considerarse la interrupción del tratamiento. No se puede excluir la posibilidad de que Strattera cause el empeoramiento de síntomas maníacos o psicóticos preexistentes.

#### Comportamiento agresivo, hostilidad o labilidad emocional.

La hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento negativista e irritación) fue constatada con más frecuencia en ensayos clínicos con niños, adolescentes y adultos tratados con Strattera® frente a aquellos tratados con placebo. La labilidad emocional se observó con más frecuencia en ensayos clínicos con niños tratados con Strattera® que en los tratados con placebo. Los pacientes deben ser estrechamente vigilados por si aparece o empeora el comportamiento agresivo, la hostilidad o la labilidad emocional.

#### Posibles acontecimientos alérgicos

Aunque poco frecuentes, se han comunicado casos de reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas, erupción, edema angioneurótico y urticaria, en pacientes que estaban tomando atomoxetina.

#### Convulsiones

Existe un riesgo potencial de aparición de convulsiones con atomoxetina. El tratamiento con atomoxetina deberá iniciarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Se deberá considerar la suspensión del tratamiento con atomoxetina en los pacientes en los que aparezcan episodios convulsivos nuevos o en los que presenten un aumento en la frecuencia de las crisis convulsivas y no se identifique otra causa.

#### Crecimiento y desarrollo

Durante el tratamiento con atomoxetina se debe monitorear en niños y adolescentes el crecimiento y el desarrollo.

Los pacientes que requieran un tratamiento a largo plazo, deben ser controlados y se debe considerar la reducción o la interrupción del tratamiento en aquellos niños y adolescentes que no crezcan o ganen peso de una forma satisfactoria.

Los datos clínicos no sugieren un efecto negativo de la atomoxetina sobre la maduración cognitiva o sexual, sin embargo, los datos disponibles a largo plazo son limitados. Por consiguiente, se deberá vigilar con cuidado a aquellos pacientes que precisen un tratamiento a largo plazo.

#### Aparición o empeoramiento de depresión comórbida, ansiedad y tics

En un estudio controlado con pacientes pediátricos con ADHD y tics motores crónicos comórbidos o trastorno de Tourette, los pacientes tratados con atomoxetina no experimentaron un empeoramiento de los tics comparado con los pacientes tratados con placebo. En un estudio controlado con pacientes adolescentes con ADHD y trastorno depresivo mayor comórbido, los pacientes tratados con atomoxetina, no experimentaron un empeoramiento de la depresión comparado con los pacientes tratados con placebo. En dos estudios controlados (uno en pacientes pediátricos y otro en pacientes adultos) con pacientes con ADHD y trastornos de ansiedad comórbida, los pacientes tratados con atomoxetina no experimentaron un empeoramiento de la ansiedad comparado con los pacientes tratados con placebo.

Post-comercialización se han notificado casos raros de ansiedad y depresión o estado de ánimo depresivo y casos muy raros de tics en pacientes que toman atomoxetina.

Los pacientes tratados de ADHD con atomoxetina, deben ser vigilados por si aparecen o empeoran los síntomas de ansiedad, estado de ánimo depresivo y depresión o tics.

Niños menores de 6 años

Strattera® no debe utilizarse en pacientes menores de seis años ya que la eficacia y seguridad no ha sido establecida en este grupo de edad.

Otros usos terapéuticos

Strattera® no está indicado para el tratamiento de episodios depresivos mayores y/o ansiedad, en los que ADHD no está presente, dado que los resultados de las ensayos clínicos efectuados en adultos no mostraron efecto comparado con placebo.

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

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a la atomoxetina o a alguno de los excipientes.**

**Atomoxetina no se debe utilizar en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs). Atomoxetina no se debe utilizar, como mínimo, en las dos semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con IMAOs. El tratamiento con IMAOs no se debe iniciar antes de haber transcurrido dos semanas tras la interrupción del tratamiento con atomoxetina.**

**Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, puesto que en los ensayos clínicos el uso de atomoxetina estuvo asociado con un aumento en la incidencia de midriasis.**

**Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves. (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo – Efectos cardiovasculares).**

**Trastornos cardiovasculares graves pueden incluir hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatía, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos causados por una disfunción de los canales de iones). Trastornos cerebrovasculares graves pueden incluir aneurisma cerebral o ictus.**

**Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con feocromocitoma o con antecedentes de feocromocitoma**

**Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

**El uso de Atomoxetina con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en niños, adolescentes y/o adultos deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:**

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento.
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados.
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

**Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación a los síntomas descritos y reportado inmediatamente a los profesionales tratantes.**

**Este principio activo no debe ser usado en menores de 6 años dado que la seguridad y eficacia en esta población no ha sido aún establecida.**

**Se deberá evaluar la relación costo-beneficio en pacientes con:**

- Antecedentes o diagnóstico de hipertensión arterial
- Antecedentes o diagnóstico de malformaciones cardiovasculares

**El tratamiento con atomoxetina no está indicado en todos los casos que cursan con este síndrome. La posibilidad de instalarlo debe ser considerada a la luz de la historia completa y evaluación exhaustiva del paciente. La prescripción debe depender de lo que el médico especialista establezca a partir de considerar gravedad, severidad y persistencia de los síntomas y edad del paciente. La prescripción no debe depender de la sola presencia de uno o más síntomas comportamentales.**

**Comportamiento suicida:**

**Se han notificado comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) en pacientes tratados con atomoxetina. En ensayos clínicos doble ciego, los comportamientos suicidas fueron poco frecuentes, si bien se observaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con atomoxetina, comparados con aquellos tratados con placebo, en los que no se produjeron tales acontecimientos. En ensayos clínicos doble ciego con adultos no hubo diferencias entre atomoxetina y placebo en la frecuencia de comportamiento**

suicida. En los pacientes que están siendo tratados de ADHD debe vigilarse cuidadosamente la aparición o el empeoramiento del comportamiento suicida.

#### **Muerte súbita y anomalías cardíacas preexistentes:**

Se han notificado casos de muerte súbita en pacientes con anomalías cardíacas estructurales, que estaban tomando las dosis habituales de atomoxetina. Aunque algunas anomalías cardíacas estructurales graves por sí solas conllevan un riesgo incrementado de muerte súbita, atomoxetina sólo debe usarse con precaución en pacientes con anomalías cardíacas estructurales graves conocidas y con la aprobación de un cardiólogo.

#### **Efectos cardiovasculares:**

Atomoxetina puede afectar a la frecuencia cardíaca y a la presión arterial.

La mayoría de los pacientes que toman atomoxetina experimentan un modesto incremento en la frecuencia cardíaca (media < 10 lpm) y/o un incremento en la presión arterial (media < 5 mm Hg).

Sin embargo, datos combinados de ensayos clínicos controlados y no controlados en ADHD muestran que aproximadamente 8-12% de niños y adolescentes y 6-10% de adultos, experimentan cambios más pronunciados en la frecuencia cardíaca (20 latidos por minuto o más) y presión arterial (15-20 mmHg o más). El análisis de estos datos de ensayos clínicos muestra que aproximadamente en un 15-26% de los niños y adolescentes y 27-32% de adultos que experimentaron dichos cambios en la presión arterial y frecuencia cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina, estos cambios tuvieron un incremento sustancial o progresivo. Cambios mantenidos a largo plazo en la presión arterial podrían potencialmente dar lugar a consecuencias clínicas como hipertrofia miocárdica. Como resultado de éstos hallazgos, en los pacientes en los que se está considerando el tratamiento con atomoxetina, se debe realizar una historia clínica minuciosa y un examen físico para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca, y deben ser evaluados por un cardiólogo si los hallazgos iniciales sugieren dichos antecedentes o enfermedad.

Se recomienda que la frecuencia cardíaca y la presión arterial sean medidas y registradas antes de que comience el tratamiento y durante el tratamiento, después de cada ajuste de dosis y después al menos cada 6 meses para detectar posibles aumentos clínicamente importantes. En población pediátrica se recomienda el uso de una tabla de percentiles. En adultos, se debería seguir las guías de referencia habituales para hipertensión.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves.

**Atomoxetina debe utilizarse con precaución en pacientes cuya condición médica subyacente pueda empeorar con aumentos en la presión arterial y frecuencia cardíaca, como pacientes con hipertensión, taquicardia o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares.**

**Los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran una enfermedad cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina, deben someterse rápidamente a una evaluación por un cardiólogo.**

**Además atomoxetina debe usarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida o pacientes con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT.**

**Como se han notificado también casos de hipotensión ortostática, debe utilizarse atomoxetina con precaución en cualquier situación que pueda predisponer a los pacientes a tener hipotensión o situaciones asociadas a cambios bruscos en la frecuencia cardíaca o presión arterial.**

#### **Efectos cerebrovasculares:**

**En los pacientes con factores de riesgo adicionales de enfermedad cerebrovascular (como antecedentes de enfermedad cardiovascular, tratamientos concomitantes que eleven la presión arterial) se deben evaluar signos y síntomas neurológicos en cada visita tras haber iniciado el tratamiento con atomoxetina.**

#### **Efectos hepáticos:**

**Muy raramente, se han notificado de forma espontánea casos de daño hepático, manifestado con un incremento en las enzimas hepáticas y la bilirrubina con ictericia.**

**También muy raramente, se han notificado casos de daño hepático grave, incluyendo fallo hepático agudo. Debe interrumpirse el tratamiento con Strattera® y no se debe reiniciar en pacientes con ictericia o evidencia, mediante pruebas de laboratorio, de daño hepático.**

#### **Síntomas psicóticos o maníacos:**

**Pueden aparecer síntomas psicóticos o maníacos asociados al tratamiento, p.ej. alucinaciones, pensamiento delirante, manía o agitación en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o de manía pueden ser causados por la administración de atomoxetina a dosis habituales. Si ocurren tales síntomas, se debe tomar en consideración un posible efecto causal de la atomoxetina, y debe considerarse la interrupción del tratamiento. No se puede excluir la posibilidad de que Strattera cause el empeoramiento de síntomas maníacos o psicóticos preexistentes.**



### **Comportamiento agresivo, hostilidad o labilidad emocional:**

La hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento negativista e irritación) fue constatada con más frecuencia en ensayos clínicos con niños, adolescentes y adultos tratados con Strattera® frente a aquellos tratados con placebo. La labilidad emocional se observó con más frecuencia en ensayos clínicos con niños tratados con Strattera® que en los tratados con placebo. Los pacientes deben ser estrechamente vigilados por si aparece o empeora el comportamiento agresivo, la hostilidad o la labilidad emocional.

### **Posibles acontecimientos alérgicos:**

Aunque poco frecuentes, se han comunicado casos de reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas, erupción, edema angioneurótico y urticaria, en pacientes que estaban tomando atomoxetina.

### **Convulsiones:**

Existe un riesgo potencial de aparición de convulsiones con atomoxetina. El tratamiento con atomoxetina deberá iniciarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Se deberá considerar la suspensión del tratamiento con atomoxetina en los pacientes en los que aparezcan episodios convulsivos nuevos o en los que presenten un aumento en la frecuencia de las crisis convulsivas y no se identifique otra causa.

### **Crecimiento y desarrollo:**

Durante el tratamiento con atomoxetina se debe monitorear en niños y adolescentes el crecimiento y el desarrollo.

Los pacientes que requieran un tratamiento a largo plazo, deben ser controlados y se debe considerar la reducción o la interrupción del tratamiento en aquellos niños y adolescentes que no crezcan o ganen peso de una forma satisfactoria.

Los datos clínicos no sugieren un efecto negativo de la atomoxetina sobre la maduración cognitiva o sexual, sin embargo, los datos disponibles a largo plazo son limitados. Por consiguiente, se deberá vigilar con cuidado a aquellos pacientes que precisen un tratamiento a largo plazo.

### **Aparición o empeoramiento de depresión comórbida, ansiedad y tics:**

En un estudio controlado con pacientes pediátricos con ADHD y tics motores crónicos comórbidos o trastorno de Tourette, los pacientes tratados con atomoxetina no experimentaron un empeoramiento de los tics comparado con los pacientes tratados con placebo. En un estudio controlado con pacientes adolescentes con ADHD y trastorno depresivo mayor comórbido, los pacientes

tratados con atomoxetina, no experimentaron un empeoramiento de la depresión comparado con los pacientes tratados con placebo. En dos estudios controlados (uno en pacientes pediátricos y otro en pacientes adultos) con pacientes con ADHD y trastornos de ansiedad comórbida, los pacientes tratados con atomoxetina no experimentaron un empeoramiento de la ansiedad comparado con los pacientes tratados con placebo.

Post-comercialización se han notificado casos raros de ansiedad y depresión o estado de ánimo depresivo y casos muy raros de tics en pacientes que toman atomoxetina.

Los pacientes tratados de ADHD con atomoxetina, deben ser vigilados por si aparecen o empeoran los síntomas de ansiedad, estado de ánimo depresivo y depresión o tics.

**Niños menores de 6 años:**

Strattera® no debe utilizarse en pacientes menores de seis años ya que la eficacia y seguridad no ha sido establecida en este grupo de edad.

**Otros usos terapéuticos:**

Strattera® no está indicado para el tratamiento de episodios depresivos mayores y/o ansiedad, en los que ADHD no está presente, dado que los resultados de los ensayos clínicos efectuados en adultos no mostraron efecto comparado con placebo.

### 3.4.5. DEPO-MEDROL® 40 mg/mL SUSPENSIÓN INYECTABLE DEPO-MEDROL® 40 mg/mL SUSPENSIÓN INYECTABLE x 5 mL

Expediente : 19927243 / 19967591  
Radicado : 2016024580 / 2016024581  
Fecha : 26/02/2016  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 40 mg de Acetato de metilprednisolona  
Cada mL contiene 40 mg de Acetato de metilprednisolona

Forma Farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Terapia corticosteroide.

**Contraindicaciones:** Infecciones fungosas sistémicas. Hipersensibilidad conocida al principio activo o componentes de la formulación. Utilización por vía intratecal, epidural o intravenosa. La administración de vacunas vivas o atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

**Advertencias y precauciones:** Úlcera péptica, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

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

- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para Prescribir basada en CDS versión 10.0+11.0 de Enero 14 de 2016.

Nuevas precauciones y advertencias:

Úlcera péptica, pancreatitis aguda, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos. Puede enmascarar peritonitis, perforación u obstrucción gastrointestinal. Se recomienda suspender tratamiento en caso de trastornos hepato biliares. Contiene alcohol bencílico, el cual ha sido asociado con eventos adversos graves en pacientes pediátricos, por lo tanto su uso debe restringirse solo para las indicaciones más serias.

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

- Información para Prescribir basada en CDS versión 10.0+11.0 de Enero 14 de 2016.
- Modificación de Precauciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:

**Precauciones y advertencias:**

**Úlcera péptica, pancreatitis aguda, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos. Puede enmascarar peritonitis, perforación u obstrucción gastrointestinal. Se recomienda suspender tratamiento en caso de trastornos hepatobiliares. Contiene alcohol bencílico, el cual ha sido asociado con eventos adversos graves en pacientes pediátricos, por lo tanto su uso debe restringirse solo para las indicaciones más serias.**

### 3.4.6. TAXOL®

Expediente : 53394 / 20083543  
 Radicado : 2016024561 / 2016024563  
 Fecha : 26/02/2016  
 Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada 16.7mL contiene 100mg de Paclitaxel  
 Cada 5 mL contiene 30mg de Paclitaxel

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Taxol® está indicado como terapia de primera línea y subsecuente para el tratamiento de carcinoma avanzado del ovario. Como terapia de primera línea, taxol® está indicado en combinación con cisplatino. Alternativo o coadyuvante en el tratamiento de carcinoma avanzado de seno que no ha respondido a otros tratamientos. Tratamiento coadyuvante de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

Contraindicaciones: Taxol® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a taxol® u otros fármacos formulados en cremophor el (aceite de ricino polioxiethylado). No deberá usarse taxol® en pacientes que tienen tumores sólidos con conteos iniciales de neutrófilos de <1500 células/mm<sup>3</sup>.

Precauciones y advertencias: anafilaxis y reacciones severas de hipersensibilidad caracterizadas por disnea e hipotensión requiriendo tratamiento, angioedema, y urticaria generalizada han ocurrido en 2-4% de pacientes recibiendo taxol® en estudios clínicos. Reacciones fatales han ocurrido en pacientes a pesar de la premedicación. Todos los pacientes deberían ser pretratados con corticoesteroides, difenhidramina, y antagonistas h<sub>2</sub>. Los pacientes quienes experimentan reacciones severas de hipersensibilidad a taxol® no deberían ser re-tratados con el fármaco. Debe establecerse monitoreo frecuente de los recuentos sanguíneos durante el tratamiento con taxol®. Si las pacientes desarrollan anomalías significativas de la conducción

durante la infusión con taxol<sup>®</sup>, deberá ser administrada una terapia apropiada y deberá llevarse a cabo un monitoreo cardíaco continuo durante la terapia subsecuente con taxol<sup>®</sup>. No existen estudios adecuados y bien documentados en mujeres embarazadas. Si taxol<sup>®</sup> es usado durante el embarazo, o si la paciente resulta embarazada mientras recibe este fármaco, deberá ser evaluado el peligro potencial para el feto. Se les deberá aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que eviten embarazarse. Se recomienda que la lactancia sea descontinuada cuando se esté recibiendo la terapia con taxol<sup>®</sup>, porque muchos fármacos son excretados a través de la leche humana y por la posibilidad de reacciones adversas serias en los lactantes.

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 los productos de la referencia:

- Modificación de Precauciones.
- Inserto versión Marzo del 2015
- Información para prescribir versión Marzo del 2015

Nuevas Precauciones:

Carcinogénesis, Mutagénesis, Menoscabo de la Fertilidad: No ha sido estudiado el potencial carcinogénico del Taxol.

Se ha demostrado que paclitaxel es clastogénico in vitro (aberraciones cromosómicas en los linfocitos humanos) e in vivo (prueba de micronúcleo en ratones). Paclitaxel no fue mutagénico en la prueba Ames o en el ensayo CHO/HGPRT sobre mutación de genes.

La administración de paclitaxel antes de, y durante el apareamiento, produjo menoscabo de la fertilidad en las ratas machos y hembras en dosis iguales o mayores a 1mg/kg/día (aproximadamente 0.04 de la dosis humana máxima diaria recomendada, en base a mg/m<sup>2</sup>). A esta dosis, paclitaxel causó índices reducidos de fertilidad y reproducción, así como embriotoxicidad y fetotoxicidad incrementadas. Dado el potencial mutagénico de taxol, se requiere un método anticonceptivo eficaz para los pacientes masculinos y femeninos durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Como taxol puede disminuir la fertilidad masculina, la conservación de los espermatozoides puede ser considerado para el propósito de posterior paternidad.

Vacunas: El uso concomitante de taxol con una vacuna de virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna y/o puede aumentar la reacción adversa del virus de la vacuna porque los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por

taxol. La vacunación con una vacuna viva en pacientes a los que se les administra Taxol puede resultar en una infección grave. La respuesta de los anticuerpos del paciente a las vacunas puede disminuir. El uso de vacunas vivas debería ser evitado y el asesoramiento de especialistas debe ser buscado.

Existe un mayor riesgo de enfermedad sistémica fatal con el uso concomitante de vacunas vivas. Las vacunas vivas no se recomiendan en pacientes inmunosuprimidos.

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

- Inserto versión Marzo del 2015
- Información para prescribir versión Marzo del 2015
- Modificación de Precauciones en el sentido de incluir:

**Precauciones relacionadas con carcinogénesis:**

**Carcinogénesis, Mutagénesis, Menoscabo de la Fertilidad:** No ha sido estudiado el potencial carcinogénico del Taxol.

Se ha demostrado que paclitaxel es clastogénico in vitro (aberraciones cromosómicas en los linfocitos humanos) e in vivo (prueba de micronúcleo en ratones). Paclitaxel no fue mutagénico en la prueba Ames o en el ensayo CHO/HGPRT sobre mutación de genes.

La administración de paclitaxel antes de, y durante el apareamiento, produjo menoscabo de la fertilidad en las ratas machos y hembras en dosis iguales o mayores a 1mg/kg/día (aproximadamente 0.04 de la dosis humana máxima diaria recomendada, en base a mg/m<sup>2</sup>). A esta dosis, paclitaxel causó índices reducidos de fertilidad y reproducción, así como embriotoxicidad y fetotoxicidad incrementadas. Dado el potencial mutagénico de taxol, se requiere un método anticonceptivo eficaz para los pacientes masculinos y femeninos durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Como taxol puede disminuir la fertilidad masculina, la conservación de los espermatozoides puede ser considerado para el propósito de posterior paternidad.

**Precauciones relacionadas con vacunas:**

**Vacunas:** El uso concomitante de taxol con una vacuna de virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna y/o puede aumentar la reacción adversa del virus de la vacuna porque los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por taxol. La vacunación con una vacuna viva en

pacientes a los que se les administra Taxol puede resultar en una infección grave. La respuesta de los anticuerpos del paciente a las vacunas puede disminuir. El uso de vacunas vivas debería ser evitado y el asesoramiento de especialistas debe ser buscado. Existe un mayor riesgo de enfermedad sistémica fatal con el uso concomitante de vacunas vivas. Las vacunas vivas no se recomiendan en pacientes inmunosuprimidos.

Adicionalmente la Sala considera que las Indicaciones para el producto de la referencia corresponden a:

#### Indicaciones:

Taxol está indicado como terapia de primera línea y subsecuente para el tratamiento de carcinoma avanzado del ovario. Como terapia de primera línea, Taxol está indicado en combinación con cisplatino.

Taxol está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer nódulo – positivo de mama, el cual es administrado secuencialmente a la quimioterapia estándar de combinación que contiene doxorubicina.

Taxol está indicado para el tratamiento de cáncer de mama después del fracaso de una quimioterapia combinada para la enfermedad metastásica o recaída después de 6 meses de quimioterapia auxiliar. La terapia previa debiera haber incluido una antraciclina, a menos que haya sido contraindicada clínicamente.

Taxol, en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de células no – pequeñas del pulmón en pacientes que no son candidatos para cirugía potencialmente curativa y/o terapia con radiación.

#### 3.4.7. SEROQUEL® 25 mg TABLETA RECUBIERTA SEROQUEL® 100 mg TABLETA RECUBIERTA SEROQUEL® 200 mg TABLETA RECUBIERTA SEROQUEL® 300 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 224719 / 19960787 / 224717 / 224715  
Radicado : 2016021716 / 2016021722 / 2016021721 / 2016021718  
Fecha : 22/02/2016  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene Fumarato de Quetiapina (28.78 mg) equivalente a Quetiapina 25 mg.

Cada tableta recubierta contiene Fumarato de Quetiapina (115.13 mg) equivalente a Quetiapina 100 mg.

Cada tableta recubierta contiene Fumarato de Quetiapina (230.26 mg) equivalente a Quetiapina 200 mg.

Cada tableta recubierta contiene Fumarato de Quetiapina (345.39 mg) equivalente a Quetiapina 300 mg.

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta con película

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento de:

Esquizofrenia

Trastorno bipolar incluyendo:

- Episodios maníacos asociados con trastorno bipolar.
- Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar.
- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar i (episodio maníaco, maníaco mixto o depresivo) como monoterapia o en combinación con un estabilizador del ánimo (litio o valproato).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo y lactancia. Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.

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

- Modificación de advertencias.
- Información para prescribir Clave 1-2016, Fecha de preparación de la versión: Febrero de 2016.

Nuevas advertencias:

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el Tratamiento.

Pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio ó los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento,



están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento.

El tratamiento con la quetiapina debe suspenderse en los pacientes con un recuento de neutrófilos  $<1.0 \times 10^9/L$  y éstos pacientes deben ser objeto de observación para detectar signos y síntomas de infección. El empeoramiento de parámetros metabólicos tales como la glicemia, triglicéridos y colesterol se deben manejar según sea clínicamente apropiado. La quetiapina debe administrarse con precaución en Pacientes:

- Con enfermedades cardiovasculares y enfermedades cerebrovasculares conocidas, o con otros estados que predisponen a la hipotensión o con una historia familiar de prolongación del QT.
- En riesgo de apnea del sueño y estén recibiendo concomitantemente depresores del sistema nervioso central (SNC).
- Con antecedentes de episodios convulsivos.
- El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía ó miocarditis.

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o de suspender la administración.

Descontinúe quetiapina en síndrome neuroléptico maligno. Se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un periodo de al menos una a dos semanas

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

- Información para prescribir Clave 1-2016, Fecha de preparación de la versión: Febrero de 2016.
- Modificación de las Contraindicaciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo y lactancia.

**Advertencias:**

**Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el Tratamiento.**

**Pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio ó los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento, están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de**

suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento.

El tratamiento con la quetiapina debe suspenderse en los pacientes con un recuento de neutrófilos  $<1.0 \times 10^9/L$  y éstos pacientes deben ser objeto de observación para detectar signos y síntomas de infección. El empeoramiento de parámetros metabólicos tales como la glicemia, triglicéridos y colesterol se deben manejar según sea clínicamente apropiado. La quetiapina debe administrarse con precaución en Pacientes:

- Con enfermedades cardiovasculares y enfermedades cerebrovasculares conocidas, o con otros estados que predisponen a la hipotensión o con una historia familiar de prolongación del QT.
- En riesgo de apnea del sueño y estén recibiendo concomitantemente depresores del sistema nervioso central (SNC).
- Con antecedentes de episodios convulsivos.
- El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía ó miocarditis.

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o de suspender la administración.

Descontinúe quetiapina en síndrome neuroléptico maligno. Se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un periodo de al menos una a dos semanas

**3.4.8. SEROQUEL® XR 50 mg  
SEROQUEL® XR 150 mg  
SEROQUEL® XR 200 mg  
SEROQUEL® XR 300 mg  
SEROQUEL® XR 400 mg**

Expediente : 19999459 / 20035929 / 19999460 / 19999461 / 1999458  
Radicado : 2016021704 / 2016021705 / 2016021707 / 2016021708 / 2016021710  
Fecha : 22/02/2016  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene Fumarato de Quetiapina equivalente a 50 mg de Quetiapina.

Cada comprimido recubierto contiene Fumarato de Quetiapina equivalente a 150 mg de Quetiapina.

Cada comprimido recubierto contiene Fumarato de Quetiapina equivalente a 200 mg de Quetiapina.

Cada comprimido recubierto contiene Fumarato de Quetiapina equivalente a 300 mg de Quetiapina.

Cada comprimido recubierto contiene Fumarato de Quetiapina equivalente a 400 mg de Quetiapina.

Forma Farmacéutica: Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada

Indicaciones:

1. Esquizofrenia
2. Trastorno bipolar incluyendo: episodios maníacos asociados con trastorno bipolar. Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar. Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar i (episodio maníaco, mixto o depresivo) como monoterapia o en combinación con un estabilizador del ánimo (litio o valproato)
3. Trastorno depresivo mayor: tratamiento del trastorno depresivo mayor (tdm) como terapia adjunta a un antidepresivo.
4. Tratamiento alternativo del trastorno de ansiedad generalizada cuando ha habido una respuesta inadecuada o no pueden emplearse otros medicamentos para esta indicación.
5. Prevención de recaída en pacientes estables con trastorno de ansiedad generalizada que han sido mantenidos con seroquel® xr.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo, lactancia y pacientes menores de 18 años. Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.

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

- Modificación de advertencias.
- Información para prescribir Clave 1-2016, Fecha de preparación de la versión Febrero de 2016.

Nuevas advertencias:

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.

Pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio ó los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento,

están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento.

El tratamiento con la quetiapina debe suspenderse en los pacientes con un recuento de neutrófilos  $<1.0 \times 10^9/L$  y éstos pacientes deben ser objeto de observación para detectar signos y síntomas de infección. El empeoramiento de parámetros metabólicos tales como la glicemia, triglicéridos y colesterol se deben manejar según sea clínicamente apropiado. La quetiapina debe administrarse con precaución en Pacientes:

- Con enfermedades cardiovasculares y enfermedades cerebrovasculares conocidas, o con otros estados que predisponen a la hipotensión o con una historia familiar de prolongación del QT.
- En riesgo de apnea del sueño y estén recibiendo concomitantemente depresores del sistema nervioso central (SNC).
- Con antecedentes de episodios convulsivos.
- El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía ó miocarditis.

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o de suspender la administración.

Descontinúe quetiapina en síndrome neuroléptico maligno. Se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un periodo de al menos una a dos semanas

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

- Información para prescribir Clave 1-2016, Fecha de preparación de la versión: Febrero de 2016.
- Modificación de las Contraindicaciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo y lactancia y pacientes menores de 18 años

**Advertencias:**

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.

**Pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio ó los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el**

tratamiento, están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento.

El tratamiento con la quetiapina debe suspenderse en los pacientes con un recuento de neutrófilos  $<1.0 \times 10^9/L$  y éstos pacientes deben ser objeto de observación para detectar signos y síntomas de infección. El empeoramiento de parámetros metabólicos tales como la glicemia, triglicéridos y colesterol se deben manejar según sea clínicamente apropiado. La quetiapina debe administrarse con precaución en Pacientes:

- Con enfermedades cardiovasculares y enfermedades cerebrovasculares conocidas, o con otros estados que predisponen a la hipotensión o con una historia familiar de prolongación del QT.
- En riesgo de apnea del sueño y estén recibiendo concomitantemente depresores del sistema nervioso central (SNC).
- Con antecedentes de episodios convulsivos.
- El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía ó miocarditis.

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o de suspender la administración.

Descontinúe quetiapina en síndrome neuroléptico maligno. Se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un periodo de al menos una a dos semanas

### 3.4.9. COUMADIN 5 mg TABLETAS COUMADIN TABLETAS 2.5 mg

Expediente : 45384 / 41629  
Radicado : 2016026322 / 2016026321  
Fecha : 02/03/2016  
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 5 mg de warfarina sodica cristalina  
Cada tableta contiene 2.5 mg de warfarina sodica cristalina

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coumadin está indicado como un anticoagulante para:

1. La profilaxis y el tratamiento de la trombosis venosa y su extensión, la embolia pulmonar (EP).
2. La profilaxis y el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con la fibrilación auricular (fa) y/o el reemplazo de válvulas cardíacas.

Contraindicaciones:

-Embarazo

Coumadin está contraindicado en mujeres que están embarazadas, excepto en embarazadas que tienen válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición a coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa coumadin durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.

- Tendencias hemorrágicas o discrasias sanguíneas
- Cirugía reciente o prevista del sistema nervioso central o del ojo, o cirugía traumática que causa grandes superficies abiertas

- Tendencias hemorrágicas asociadas con:

Ulceración activa o hemorragia evidente del tracto gastrointestinal, genitourinario o respiratorio

- Hemorragia del sistema nervioso central
- Aneurismas cerebrales, disección de aorta
- Pericarditis y derrames pericárdicos
- Endocarditis bacteriana
- Amenaza de aborto, eclampsia y preeclampsia
- Pacientes no supervisados con afecciones asociadas con un potencial alto nivel de incumplimiento
- Punción lumbar y otros procedimientos de diagnóstico o tratamiento que podrían causar una hemorragia no controlable
- Hipersensibilidad a la warfarina o a cualquier otro componente de este producto (por ejemplo, anafilaxia)
- Anestesia regional o de bloqueo lumbar
- Hipertensión maligna

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión Octubre de 2015
- Información para prescribir versión Octubre de 2015

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Coumadin está contraindicado en los siguientes casos:

Embarazo:

Coumadin está contraindicado en mujeres que están embarazadas, excepto en embarazadas que tienen válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa Coumadin durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.

Coumadin está contraindicado en pacientes con:

Tendencias hemorrágicas o discrasias sanguíneas

Cirugía reciente o prevista del sistema nervioso central o del ojo, o cirugía traumática que causa grandes superficies abiertas.

Tendencias hemorrágicas asociadas con:

- Ulceración activa o hemorragia evidente del tracto gastrointestinal, genitourinario o respiratorio
- Hemorragia del sistema nervioso central
- Aneurismas cerebrales, disección de aorta
- Pericarditis y derrames pericárdicos
- Endocarditis bacteriana

Amenaza de aborto, eclampsia y preeclampsia

Pacientes no supervisados con afecciones asociadas con un potencial alto nivel de incumplimiento

Punción lumbar y otros procedimientos de diagnóstico o tratamiento que podrían causar una hemorragia no controlable

Hipersensibilidad a la warfarina o a cualquier otro componente de este producto (por ejemplo, anafilaxia)

Anestesia regional o de bloqueo lumbar

Hipertensión maligna

## Advertencias y Precauciones:

### Hemorragia:

Coumadin puede causar hemorragias graves o fatales. Las hemorragias son más probables dentro del primer mes de tratamiento. Los factores de riesgo de hemorragia incluyen anticoagulación de alta intensidad (INR >4,0), edad de 65 años o más, antecedentes de INR altamente variable, antecedentes de hemorragia gastrointestinal, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, anemia, enfermedades malignas, traumatismos, insuficiencia renal, ciertos factores genéticos, determinados fármacos concomitantes y terapia prolongada con warfarina.

Realizar un monitoreo regular del INR en todos los pacientes tratados. Aquellos con alto riesgo de hemorragia se pueden beneficiar con un monitoreo del INR más frecuente, un cuidadoso ajuste de la dosis hasta el INR deseado y una menor duración de la terapia apropiada para el cuadro clínico. Sin embargo, el mantenimiento del INR dentro del rango terapéutico no elimina el riesgo de hemorragia.

Los fármacos concomitantes, los cambios en la dieta y otros factores afectan los niveles del INR alcanzado con el tratamiento con Coumadin. Realizar monitoreos más frecuentes del INR cuando se inician o se suspenden otros fármacos, incluidos aquellos a base de hierbas, o cuando se modifican las dosis de otros fármacos.

Instruir a los pacientes sobre las medidas de prevención para minimizar el riesgo de hemorragia y para informar sobre los signos y síntomas de hemorragia.

### Necrosis tisular:

La necrosis y/o gangrena de la piel y otros tejidos es un riesgo poco común pero serio (<0,1%). La necrosis se puede asociar con trombosis local y generalmente aparece pocos días después del inicio del tratamiento con Coumadin. En casos severos de necrosis, se ha reportado el tratamiento por desbridamiento o amputación del tejido afectado, la extremidad, la mama o el pene.

Se requiere una cuidadosa evaluación clínica para determinar si la necrosis es causada por una enfermedad subyacente. Aunque se han intentado diversos tratamientos para la necrosis, ninguno se ha considerado uniformemente efectivo. Discontinuar el tratamiento con Coumadin si se produce necrosis. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

### Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol:

La terapia anticoagulante con Coumadin puede aumentar la liberación de émbolos de placas ateromatosas. Los ateroémbolos sistémicos y los microémbolos de colesterol pueden presentar una variedad de signos y síntomas según el sitio de embolización. Los órganos viscerales más comúnmente involucrados son los riñones, seguidos por el páncreas, el bazo y el hígado.



Algunos casos han progresado a necrosis o muerte. Un síndrome distintivo que resulta de los microémbolos en el pie se conoce como “síndrome del dedo púrpura”. Descontinuar el tratamiento con Coumadin si se observa dicho fenómeno. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

#### Isquemia, necrosis y gangrena de extremidades en pacientes con HIT y HITTS:

No usar Coumadin como terapia inicial en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (HIT) y con trombocitopenia inducida por heparina con síndrome de trombosis (HITTS). Se han producido casos de isquemia, necrosis y gangrena de extremidades en pacientes con HIT y HITTS cuando se discontinuó el tratamiento con heparina, y se inició o se continuó el tratamiento con warfarina. En algunos pacientes, las secuelas han incluido amputación del área involucrada y/o muerte. El tratamiento con Coumadin se puede considerar luego de normalizado el recuento de plaquetas.

#### Uso en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas mecánicas:

Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aunque Coumadin está contraindicado durante el embarazo, los potenciales beneficios de usar Coumadin pueden superar los riesgos para la mujer embarazada con válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. En dichas situaciones individuales, la decisión de iniciar o continuar el tratamiento con Coumadin debe ser analizada junto con la paciente, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios específicos relacionados con la situación médica de la paciente en particular, así como los últimos lineamientos médicos. La exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.

#### Otros cuadros clínicos con mayores riesgos:

En los siguientes cuadros clínicos, pueden aumentar los riesgos del tratamiento con Coumadin:

Insuficiencia hepática moderada a severa

Enfermedades infecciosas o alteraciones de la flora intestinal (por ejemplo, esprue, terapia con antibióticos)

Uso de un catéter permanente

Hipertensión severa a moderada

Deficiencia de la respuesta anticoagulante mediada por la proteína C: Coumadin reduce la síntesis de los anticoagulantes naturales, la proteína C y la proteína S. Las deficiencias hereditarias o adquiridas de proteína C o su cofactor, la proteína S, se han asociado con necrosis tisular luego de la administración de warfarina. La terapia de anticoagulación concomitante con heparina durante 5 a 7 días en el inicio del tratamiento con Coumadin puede minimizar la incidencia de necrosis tisular en estos pacientes.

**Cirugía ocular:** En la cirugía de cataratas, el uso de Coumadin se asoció con un significativo aumento de las complicaciones menores de las agujas afiladas y el bloqueo por anestesia local, pero no se asoció con complicaciones hemorrágicas quirúrgicas que pudieran poner en riesgo la vista. Como la interrupción o la reducción de Coumadin puede conducir a complicaciones tromboembólicas serias, la decisión de discontinuar Coumadin antes de una cirugía ocular relativamente menos invasiva y compleja, tal como una cirugía de lente, se debe basar en los riesgos de la terapia anticoagulante ponderados en función de los beneficios.

Policitemia vera

Vasculitis

Diabetes mellitus

Adminístrese con precaución en pacientes ancianos con deficiencia de vitamina K y en pacientes con hipertiroidismo.

**Factores endógenos que afectan el INR:**

Los siguientes factores pueden ser responsables de una mayor respuesta del INR: diarrea, trastornos hepáticos, mal estado nutricional, esteatorrea o deficiencia de vitamina K.

Los siguientes factores pueden ser responsables de una menor respuesta de INR: aumento de la ingesta de vitamina K o resistencia hereditaria a la warfarina.

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

- **Inserto versión Octubre de 2015**
- **Información para prescribir versión Octubre de 2015**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias, las cuales en adelante figurarán:**

**Contraindicaciones:**

**Coumadin está contraindicado en los siguientes casos:**

**Embarazo:**

**Coumadin está contraindicado en mujeres que están embarazadas, excepto en embarazadas que tienen válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto**

espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa Coumadin durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.

**Coumadin está contraindicado en pacientes con:**

**Tendencias hemorrágicas o discrasias sanguíneas**

**Cirugía reciente o prevista del sistema nervioso central o del ojo, o cirugía traumática que causa grandes superficies abiertas.**

**Tendencias hemorrágicas asociadas con:**

- **Ulceración activa o hemorragia evidente del tracto gastrointestinal, genitourinario o respiratorio**
- **Hemorragia del sistema nervioso central**
- **Aneurismas cerebrales, disección de aorta**
- **Pericarditis y derrames pericárdicos**
- **Endocarditis bacteriana**

**Amenaza de aborto, eclampsia y preeclampsia**

**Pacientes no supervisados con afecciones asociadas con un potencial alto nivel de incumplimiento**

**Punción lumbar y otros procedimientos de diagnóstico o tratamiento que podrían causar una hemorragia no controlable**

**Hipersensibilidad a la warfarina o a cualquier otro componente de este producto (por ejemplo, anafilaxia)**

**Anestesia regional o de bloqueo lumbar**

**Hipertensión maligna**

**Advertencias y Precauciones:**

**Hemorragia:**

**Coumadin puede causar hemorragias graves o fatales. Las hemorragias son más probables dentro del primer mes de tratamiento. Los factores de riesgo de hemorragia incluyen anticoagulación de alta intensidad (INR >4,0), edad de 65 años o más, antecedentes de INR altamente variable, antecedentes de hemorragia gastrointestinal, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, anemia, enfermedades malignas, traumatismos, insuficiencia renal, ciertos factores genéticos, determinados fármacos concomitantes y terapia prolongada con warfarina.**

**Realizar un monitoreo regular del INR en todos los pacientes tratados. Aquellos con alto riesgo de hemorragia se pueden beneficiar con un monitoreo del INR**

más frecuente, un cuidadoso ajuste de la dosis hasta el INR deseado y una menor duración de la terapia apropiada para el cuadro clínico. Sin embargo, el mantenimiento del INR dentro del rango terapéutico no elimina el riesgo de hemorragia.

Los fármacos concomitantes, los cambios en la dieta y otros factores afectan los niveles del INR alcanzado con el tratamiento con Coumadin. Realizar monitoreos más frecuentes del INR cuando se inician o se suspenden otros fármacos, incluidos aquellos a base de hierbas, o cuando se modifican las dosis de otros fármacos.

Instruir a los pacientes sobre las medidas de prevención para minimizar el riesgo de hemorragia y para informar sobre los signos y síntomas de hemorragia.

#### **Necrosis tisular:**

La necrosis y/o gangrena de la piel y otros tejidos es un riesgo poco común pero serio (<0,1%). La necrosis se puede asociar con trombosis local y generalmente aparece pocos días después del inicio del tratamiento con Coumadin. En casos severos de necrosis, se ha reportado el tratamiento por desbridamiento o amputación del tejido afectado, la extremidad, la mama o el pene.

Se requiere una cuidadosa evaluación clínica para determinar si la necrosis es causada por una enfermedad subyacente. Aunque se han intentado diversos tratamientos para la necrosis, ninguno se ha considerado uniformemente efectivo. Discontinuar el tratamiento con Coumadin si se produce necrosis. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

#### **Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol:**

La terapia anticoagulante con Coumadin puede aumentar la liberación de émbolos de placas ateromatosas. Los ateroémbolos sistémicos y los microémbolos de colesterol pueden presentar una variedad de signos y síntomas según el sitio de embolización. Los órganos viscerales más comúnmente involucrados son los riñones, seguidos por el páncreas, el bazo y el hígado. Algunos casos han progresado a necrosis o muerte. Un síndrome distintivo que resulta de los microémbolos en el pie se conoce como “síndrome del dedo púrpura”. Descontinuar el tratamiento con Coumadin si se observa dicho fenómeno. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

### Isquemia, necrosis y gangrena de extremidades en pacientes con HIT y HITTS:

No usar Coumadin como terapia inicial en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (HIT) y con trombocitopenia inducida por heparina con síndrome de trombosis (HITTS). Se han producido casos de isquemia, necrosis y gangrena de extremidades en pacientes con HIT y HITTS cuando se discontinuó el tratamiento con heparina, y se inició o se continuó el tratamiento con warfarina. En algunos pacientes, las secuelas han incluido amputación del área involucrada y/o muerte. El tratamiento con Coumadin se puede considerar luego de normalizado el recuento de plaquetas.

### Uso en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas mecánicas:

Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aunque Coumadin está contraindicado durante el embarazo, los potenciales beneficios de usar Coumadin pueden superar los riesgos para la mujer embarazada con válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. En dichas situaciones individuales, la decisión de iniciar o continuar el tratamiento con Coumadin debe ser analizada junto con la paciente, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios específicos relacionados con la situación médica de la paciente en particular, así como los últimos lineamientos médicos. La exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.

### Otros cuadros clínicos con mayores riesgos:

En los siguientes cuadros clínicos, pueden aumentar los riesgos del tratamiento con Coumadin:

**Insuficiencia hepática moderada a severa**

**Enfermedades infecciosas o alteraciones de la flora intestinal (por ejemplo, esprue, terapia con antibióticos)**

**Uso de un catéter permanente**

**Hipertensión severa a moderada**

**Deficiencia de la respuesta anticoagulante mediada por la proteína C: Coumadin reduce la síntesis de los anticoagulantes naturales, la proteína C y la proteína S. Las deficiencias hereditarias o adquiridas de proteína C o su cofactor, la proteína S, se han asociado con necrosis tisular luego de la administración de warfarina. La terapia de anticoagulación concomitante con heparina durante 5**

a 7 días en el inicio del tratamiento con Coumadin puede minimizar la incidencia de necrosis tisular en estos pacientes.

**Cirugía ocular:** En la cirugía de cataratas, el uso de Coumadin se asoció con un significativo aumento de las complicaciones menores de las agujas afiladas y el bloqueo por anestesia local, pero no se asoció con complicaciones hemorrágicas quirúrgicas que pudieran poner en riesgo la vista. Como la interrupción o la reducción de Coumadin puede conducir a complicaciones tromboembólicas serias, la decisión de discontinuar Coumadin antes de una cirugía ocular relativamente menos invasiva y compleja, tal como una cirugía de lente, se debe basar en los riesgos de la terapia anticoagulante ponderados en función de los beneficios.

**Policitemia vera**

**Vasculitis**

**Diabetes mellitus**

**Adminístrese con precaución en pacientes ancianos con deficiencia de vitamina K y en pacientes con hipertiroidismo.**

**Factores endógenos que afectan el INR:**

**Los siguientes factores pueden ser responsables de una mayor respuesta del INR: diarrea, trastornos hepáticos, mal estado nutricional, esteatorrea o deficiencia de vitamina K.**

**Los siguientes factores pueden ser responsables de una menor respuesta de INR: aumento de la ingesta de vitamina K o resistencia hereditaria a la warfarina.**

### 3.4.10. EXTRANEAL

Expediente : 19963605  
 Radicado : 2016030324  
 Fecha : 09/03/2016  
 Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada 100 mL, contienen: Icodextrina 7.500 g, Cloruro de Sodio 0,540 g, Lactato de sodio 0.450 g, Cloruro de Calcio Dihidratado 0,0257 g, Cloruro de Magnesio Hexahidratado 0,0051 g.

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Solución alternativa para diálisis peritoneal

Contraindicaciones: No debe ser administrado en pacientes con conocidas alergias a polímeros a base de almidón o en pacientes con intolerancia a la dextrina. Pacientes

con historia de cirugía abdominal un mes anterior al inicio de la terapia o en pacientes con fistula abdominal, tumores, heridas abiertas, hernias u otras condiciones que afecten al abdomen del paciente.

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto versión 2014-0000311-I
- Información para prescribir versión 2014-0000311-I

Nuevas contraindicaciones:

Extraneal está contraindicado en pacientes con alergia a los polímeros cuya base es almidón (ej.: almidón de maíz) o a la Icodextrina, en pacientes con intolerancia a maltosa o isomaltosa, en pacientes con enfermedad de almacenamiento de glucógeno o en pacientes con acidosis láctica severa preexistente.

Defectos mecánicos incorregibles que previenen una diálisis peritoneal efectiva o incrementan el riesgo de infección y una perdida documentada de la función peritoneal o una extensa adhesión que comprometa la función peritoneal.

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

- Inserto versión 2014-0000311-I
- Información para prescribir versión 2014-0000311-I
- Modificación de contraindicaciones las cuales en adelante figurarán:

**Contraindicaciones:**

**Extraneal está contraindicado en pacientes con alergia a los polímeros cuya base es almidón (ej.: almidón de maíz) o a la Icodextrina, en pacientes con intolerancia a maltosa o isomaltosa, en pacientes con enfermedad de almacenamiento de glucógeno o en pacientes con acidosis láctica severa preexistente.**

**Defectos mecánicos incorregibles que previenen una diálisis peritoneal efectiva o incrementan el riesgo de infección y una perdida documentada de la función peritoneal o una extensa adhesión que comprometa la función peritoneal.**

### 3.4.11. SOLU-MEDROL de 40 mg SOLUCIÓN SOLU-MEDROL 500 mg

Expediente : 53896 / 29822  
 Radicado : 2016031552 / 2016031555  
 Fecha : 10/03/2016  
 Interesado : Pfizer S.A.S.

#### Composición:

Cada frasco vial contiene 40mg de metilprednisolona,  
 Cada frasco vial contiene 500mg de metilprednisolona,

Forma Farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia corticoide.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación. Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de las mismas. Administración intratecal. La administración de vacunas de virus vivos o atenuados está contraindicada en pacientes recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

#### Precauciones y advertencias:

Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial o tuberculosis activa.

Dado los efectos adversos de los glucocorticoides en relación con la dosis y duración del tratamiento, se deben administrar en la menor dosis terapéutica posible. Apenas sea factible se debe reducir gradualmente la dosis.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir basada en CDS versión 12.0+13.0 de enero 14 de 2016.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:



### Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a metilprednisolona o cualquier componente de la formulación. Infecciones fúngicas sistémicas. Administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes con dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Administración intratecal y epidural.

### Precauciones y advertencias

Úlcera péptica, pancreatitis aguda, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de las mismas. Puede enmascarar peritonitis, perforación u obstrucción gastrointestinal. Se recomienda suspender tratamiento en caso de trastornos hepáticos. Debe administrarse la menor dosis terapéutica posible, y hacer reducción gradual de la dosis cuando sea posible. Precaución en insuficiencia cardiaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial insuficiencia renal, feocromocitoma, existencia o predisposición de trastornos tromboembólicos o tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

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

- Información para prescribir basada en CDS versión 12.0+13.0 de enero 14 de 2016.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias, las cuales en adelante figurarán:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a metilprednisolona o cualquier componente de la formulación. Infecciones fúngicas sistémicas. Administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes con dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Administración intratecal y epidural.

### Precauciones y advertencias:

Úlcera péptica, pancreatitis aguda, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de las mismas. Puede enmascarar peritonitis, perforación u obstrucción gastrointestinal. Se recomienda suspender tratamiento en caso de trastornos hepáticos. Debe administrarse la menor dosis terapéutica posible, y hacer reducción gradual de la dosis cuando sea posible. Precaución en insuficiencia cardiaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial insuficiencia renal, feocromocitoma, existencia o predisposición de trastornos

**tromboembólicos o tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.**

### 3.4.12. FLUCONAZOL INYECTABLE

Expediente : 19998268  
 Radicado : 2016031495  
 Fecha : 10/03/2016  
 Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada 100mL contiene 200mg de Fluconazol

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, criptococosis, incluyendo meningitis e infecciones en otros sitios (pulmonar etc.) Candidemia, candidiasis diseminada y en otras formas invasoras de infección. Prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer, predispuestos a contraer estas infecciones como resultado de la quimioterapia o radioterapia, dermatomicosis (tinea pedis, corporis, cruris onicomycosis y candidiasis cutánea.)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fluconazol o a los derivados triazólicos.

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:

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 071973133.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Fluconazol inyectable, USP está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fluconazol o a cualquiera de sus excipientes. No se dispone de información relacionada con hipersensibilidad cruzada entre el fluconazol y otros agentes azólicos antifúngicos. Debe actuarse con precaución al prescribir Fluconazol inyectable, USP a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles. La administración conjunta con terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben Fluconazol inyectable, USP en régimen de dosis múltiples de 400 mg o mayores, basado en los resultados del estudio de interacción con dosis múltiples. La administración conjunta con otros

fármacos conocidos por prolongar el intervalo QT y que son metabolizados por la enzima CYP3A4, como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida y quinidina, está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol.

#### Advertencias:

(1) Daño hepático: Fluconazol debe administrarse con precaución a pacientes con disfunción hepática. En raros casos, fluconazol ha sido asociado toxicidad hepática, incluyendo casos fatales, principalmente en pacientes que sufrían enfermedades subyacentes serias. No se ha observado una relación obvia entre la hepatotoxicidad y la dosis total diaria, la duración del tratamiento, el sexo o la edad del paciente. En la gran mayoría de los casos, aunque no siempre, la toxicidad hepática ha sido reversible después de suspender el tratamiento. Los pacientes que presenten pruebas anormales de la función hepática durante el tratamiento con Fluconazol inyectable, USP deberán ser monitoreados en cuanto al desarrollo de daño hepático más severo. La administración de Fluconazol inyectable, USP deberá suspenderse si aparecen signos o síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática que puedan atribuirse al fluconazol.

(2) Anafilaxis: En casos raros se documentó anafilaxia.

(3) Dermatológicas: Se han documentado trastornos exfoliativos de la piel durante el tratamiento con fluconazol. En pacientes con enfermedades subyacentes graves esto ha producido resultados fatales. Los pacientes con infecciones fúngicas que desarrollen erupciones cutáneas serias durante el tratamiento con Fluconazol inyectable, USP deberían ser estrechamente monitoreados y suspenderse el fármaco si las lesiones progresan. Deberá suspenderse el fluconazol en pacientes tratados por infección fúngica superficial que desarrollen una erupción cutánea atribuible al fluconazol.

(4) Uso en el embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados de fluconazol en mujeres embarazadas. Los datos disponibles sobre seres humanos no indican un mayor riesgo de anomalías congénitas después de administrar a la madre una única dosis de 150 mg. Unos cuantos reportes de casos publicados describen un raro patrón de anomalías congénitas en niños expuestos in utero a dosis altas de fluconazol (400-800 mg/día) por vía materna durante todo o la mayor parte del primer trimestre. Estas anomalías documentadas son similares a las observadas en estudios con animales. Si este fármaco se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma el fármaco, la paciente debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto.

#### Precauciones

#### Generales

Algunos fármacos azólicos, incluyendo el fluconazol, han sido asociados con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han documentado casos raros de prolongación del QT y torsade de pointes durante el tratamiento con fluconazol. La mayoría de estos reportes eran

sobre pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo desconcertantes, como enfermedad cardíaca estructural, anomalías electrolíticas y administración simultánea de medicamentos que podrían haber sido factores coadyuvantes.

Fluconazol inyectable, USP debería administrarse con precaución a pacientes con estas afecciones potencialmente proarrítmicas.

El uso simultáneo de fluconazol y eritromicina tiene la posibilidad de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsade de pointes) y, como consecuencia, de muerte cardíaca súbita, por lo que debería evitarse dicha combinación.

Fluconazol debería administrarse con precaución a pacientes con disfunción renal.

Fluconazol es un potente inhibidor de la CYP2C9 y un moderado inhibidor de la CYP3A4. Aquellos pacientes tratados con fluconazol que reciban simultáneamente fármacos con una ventana terapéutica estrecha y que se metabolizan por la CYP2C9 y la CYP3A4 deberían ser monitoreados.

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

- Inserto versión 071973133.
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias, las cuales en adelante figurarán:**

#### **Contraindicaciones:**

**Fluconazol inyectable, USP está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fluconazol o a cualquiera de sus excipientes. No se dispone de información relacionada con hipersensibilidad cruzada entre el fluconazol y otros agentes azólicos antifúngicos. Debe actuarse con precaución al prescribir Fluconazol inyectable, USP a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles. La administración conjunta con terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben Fluconazol inyectable, USP en régimen de dosis múltiples de 400 mg o mayores, basado en los resultados del estudio de interacción con dosis múltiples. La administración conjunta con otros fármacos conocidos por prolongar el intervalo QT y que son metabolizados por la enzima CYP3A4, como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida y quinidina, está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol.**

### Advertencias:

**(1) Daño hepático:** Fluconazol debe administrarse con precaución a pacientes con disfunción hepática. En raros casos, fluconazol ha sido asociado toxicidad hepática, incluyendo casos fatales, principalmente en pacientes que sufrían enfermedades subyacentes serias. No se ha observado una relación obvia entre la hepatotoxicidad y la dosis total diaria, la duración del tratamiento, el sexo o la edad del paciente. En la gran mayoría de los casos, aunque no siempre, la toxicidad hepática ha sido reversible después de suspender el tratamiento. Los pacientes que presenten pruebas anormales de la función hepática durante el tratamiento con Fluconazol inyectable, USP deberán ser monitoreados en cuanto al desarrollo de daño hepático más severo. La administración de Fluconazol inyectable, USP deberá suspenderse si aparecen signos o síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática que puedan atribuirse al fluconazol.

**(2) Anafilaxis:** En casos raros se documentó anafilaxia.

**(3) Dermatológicas:** Se han documentado trastornos exfoliativos de la piel durante el tratamiento con fluconazol. En pacientes con enfermedades subyacentes graves esto ha producido resultados fatales. Los pacientes con infecciones fúngicas que desarrollen erupciones cutáneas serias durante el tratamiento con Fluconazol inyectable, USP deberían ser estrechamente monitoreados y suspenderse el fármaco si las lesiones progresan. Deberá suspenderse el fluconazol en pacientes tratados por infección fúngica superficial que desarrollen una erupción cutánea atribuible al fluconazol.

**(4) Uso en el embarazo:** No hay estudios adecuados y bien controlados de fluconazol en mujeres embarazadas. Los datos disponibles sobre seres humanos no indican un mayor riesgo de anomalías congénitas después de administrar a la madre una única dosis de 150 mg. Unos cuantos reportes de casos publicados describen un raro patrón de anomalías congénitas en niños expuestos in utero a dosis altas de fluconazol (400-800 mg/día) por vía materna durante todo o la mayor parte del primer trimestre. Estas anomalías documentadas son similares a las observadas en estudios con animales. Si este fármaco se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma el fármaco, la paciente debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto.

### Precauciones

#### Generales

Algunos fármacos azólicos, incluyendo el fluconazol, han sido asociados con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han documentado casos raros de prolongación del QT y torsade de pointes durante el tratamiento con fluconazol. La mayoría de estos reportes eran sobre pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo desconcertantes, como enfermedad cardíaca estructural, anomalías

electrolíticas y administración simultánea de medicamentos que podrían haber sido factores coadyuvantes.

**Fluconazol inyectable, USP debería administrarse con precaución a pacientes con estas afecciones potencialmente proarrítmicas.**

**El uso simultáneo de fluconazol y eritromicina tiene la posibilidad de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsade de pointes) y, como consecuencia, de muerte cardíaca súbita, por lo que debería evitarse dicha combinación.**

**Fluconazol debería administrarse con precaución a pacientes con disfunción renal.**

**Fluconazol es un potente inhibidor de la CYP2C9 y un moderado inhibidor de la CYP3A4. Aquellos pacientes tratados con fluconazol que reciban simultáneamente fármacos con una ventana terapéutica estrecha y que se metabolizan por la CYP2C9 y la CYP3A4 deberían ser monitoreados.**

### 3.4.13. JARDIANCE 10mg JARDIANCE 25mg

Expediente : 20073367 / 20061998  
Radicado : 2016031608 / 2016031610  
Fecha : 10/03/2016  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 10mg de Empagliflozina.

Cada comprimido recubierto contiene 25mg de Empagliflozina.

Forma Farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina. - para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.

Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

### Advertencias y precauciones:

Jardiance® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

### Cetoacidosis diabética

Se han informado casos raros de cetoacidosis diabética (cad) en pacientes tratados con inhibidores del sgl-2 (transportador de sodio-glucosa tipo 2), incluida la empagliflozina. En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250mg/dl).

Debe considerarse el riesgo de cetoacidosis diabética en caso de síntomas inespecíficos, tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia.

En caso de presentarse estos síntomas, los pacientes deben evaluarse de inmediato para descartar la presencia de cetoacidosis diabética, independientemente del nivel de glucosa en sangre. Debe considerarse la suspensión o interrupción temporal de jardiance®, hasta que se aclare la situación.

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer cad mientras toman inhibidores del sgl2 son aquellos que siguen una dieta muy baja en carbohidratos (dado que la combinación puede incrementar más la producción de cuerpos cetónicos), pacientes con deshidratación severa, y pacientes con antecedentes de cetoacidosis o que tienen una baja reserva funcional de las células beta. Jardiance® se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina [véase posología y administración] en pacientes que requieran insulina.

### Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de jardiance® no está recomendado en pacientes con un cuadro persistente de tfge <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con jardiance® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

### Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del sglT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. Ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. Ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

### Infecciones de las vías urinarias

La frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Las infecciones de las vías urinarias complicadas (p. Ej., pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal de la empagliflozina en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes.

La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con empagliflozina en esta población.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 20160107.
- Información para prescribir versión 0278-07 del 07 de Enero de 2016



Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.

Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

#### Advertencias y Precauciones Especiales

Jardiance® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

#### Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales. En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250mg/dl).

Debe considerarse el riesgo de cetoacidosis diabética en caso de síntomas inespecíficos, tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia.

En caso de presentarse estos síntomas, los pacientes deben ser evaluados de inmediato para descartar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. En caso de sospecha de cetoacidosis, se debe suspender el uso de Jardiance®, evaluar al paciente e iniciar el tratamiento de inmediato.

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer cetoacidosis mientras toman Jardiance® son aquellos que siguen una dieta muy baja en carbohidratos (dado que la combinación puede incrementar más la producción de cuerpos cetónicos), pacientes que con una enfermedad aguda, trastornos pancreáticos que sugieren una deficiencia de insulina (por ej. diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o una cirugía pancreática), reducción de las dosis de insulina (incluida la falla de la bomba de insulina), consumo excesivo de alcohol, deshidratación severa, y pacientes con antecedentes de cetoacidosis. Jardiance® se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina. En los pacientes tratados con Jardiance®, considere un monitoreo en busca de cetoacidosis y la suspensión temporal de Jardiance® en situaciones clínicas que se sabe predisponen a la enfermedad (por ej. un ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o una cirugía).

Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de Jardiance® no está recomendado en pacientes con un cuadro de TFGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Jardiance® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

#### Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT 2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Jardiance® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

#### Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados doble ciego controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Las infecciones complicadas de las vías urinarias (incluyendo infecciones serias de las vías urinarias, pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal de Jardiance® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

#### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Jardiance® en esta población.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que el interesado debe mantener el TFGe establecido en 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por cuanto no allega información que justifique el cambio del mismo. Por lo tanto la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.
- En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.
- Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

**Advertencias y Precauciones Especiales:**

Jardiance® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

**Cetoacidosis diabética:**

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales. En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250mg/dl).

Debe considerarse el riesgo de cetoacidosis diabética en caso de síntomas inespecíficos, tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia.

En caso de presentarse estos síntomas, los pacientes deben ser evaluados de inmediato para descartar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. En caso de sospecha de cetoacidosis, se debe suspender el uso de Jardiance®, evaluar al paciente e iniciar el tratamiento de inmediato.

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer cetoacidosis mientras toman Jardiance® son aquellos que siguen una dieta muy baja en carbohidratos (dado que la combinación puede incrementar más la producción de cuerpos cetónicos), pacientes que con una enfermedad aguda, trastornos pancreáticos que sugieren una deficiencia de insulina (por ej. diabetes tipo 1,

antecedentes de pancreatitis o una cirugía pancreática), reducción de las dosis de insulina (incluida la falla de la bomba de insulina), consumo excesivo de alcohol, deshidratación severa, y pacientes con antecedentes de cetoacidosis. Jardiance® se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina. En los pacientes tratados con Jardiance®, considere un monitoreo en busca de cetoacidosis y la suspensión temporal de Jardiance® en situaciones clínicas que se sabe predisponen a la enfermedad (por ej. un ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o una cirugía).

**Uso en pacientes con deterioro renal:**

**El uso de Jardiance® no está recomendado en pacientes con un cuadro persistente de TFGe <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.**

**Monitoreo de la función renal:**

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Jardiance® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

**Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen:**

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT 2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Jardiance® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

**Infecciones de las vías urinarias:**

En los estudios combinados doble ciego controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo

en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Las infecciones complicadas de las vías urinarias (incluyendo infecciones serias de las vías urinarias, pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal de Jardiance® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

#### Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Jardiance® en esta población.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir a las Contraindicaciones, Precauciones y advertencias conceptuadas.

#### 3.4.14. ZOLADEX® 3.6 mg

Expediente : 47155  
Radicado : 2016036571  
Fecha : 18/03/2016  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada contiene 3.6mg de goserelina

Forma Farmacéutica: Implante

#### Indicaciones:

- Cáncer de próstata: tratamiento de cáncer de próstata posible de manipulación hormonal.-cáncer de mama: tratamiento del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y perimenopausicas en las cuales resulta adecuada manipulación hormonal.
- endometriosis: en el tratamiento de endometriosis alivia los síntomas, incluyendo dolor y reduce el tamaño y el número de las lesiones del endometrio.
- adelgazamiento del endometrio: preadelgazamiento del endometrio uterino antes de la ablación o resección del endometrio.
- fibromas uterinos: junto con un tratamiento a base de hierro para mejorar el estado hematológico de pacientes anémicas con fibromas antes de la

cirugía.reproducción asistida: regulación descendente de la hipófisis para la preparación a la superovulación.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo, a otros análogos LHRH, o a alguno de los excipientes de este producto. Embarazo o lactancia.

Advertencia y precauciones: en insuficiencia renal, uropatía obstructiva o metástasis vertebral: usar con precaución en pacientes con riesgo especial de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal. Los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento. Usar bajo supervisión de especialista.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inseto Fuente: Doc ID-003167226. Versión 1.0
- Información para prescribir Clave: 1-2016

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo, a otros análogos LHRH, o a alguno de los excipientes de este producto. Embarazo o lactancia.

Advertencias y precauciones:

En Insuficiencia renal, uropatía obstructiva o metástasis vertebral: usar con precaución en pacientes con riesgo especial de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal.

Los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento. Usar bajo supervisión de especialista.

Se han descrito incrementos en el intervalo QT.

Se ha reportado riesgo de infarto de miocardio en hombres. Los factores de riesgo cardiovascular deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento

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

- Inseto Fuente: Doc ID-003167226. Versión 1.0
- Información para prescribir Clave: 1-2016
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias, las cuales en adelante figurarán:

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida al principio activo, a otros análogos LHRH, o a alguno de los excipientes de este producto. Embarazo o lactancia.

**Advertencias y precauciones:**

En Insuficiencia renal, uropatía obstructiva o metástasis vertebral: usar con precaución en pacientes con riesgo especial de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal.

Los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento.

Usar bajo supervisión de especialista.

Se han descrito incrementos en el intervalo QT.

Se ha reportado riesgo de infarto de miocardio en hombres. Los factores de riesgo cardiovascular deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento.

**3.4.15. VOTRIENT® 200mg  
VOTRIENT® 400mg**

Expediente : 20024562 / 20024563  
 Radicado : 2016036639 / 2016036661  
 Fecha : 18/03/2016  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Pazopanib  
 Cada tableta recubierta contiene 400mg de Pazopanib

Forma Farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones: Votrient® está indicado como medicamento alternativo en el tratamiento de carcinomas en células renales en estado avanzado y/o metastásico.

Sarcoma de tejidos blandos (STS)

Votrient® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado (STS) que han recibido quimioterapia previa.

La población del ensayo de fase III excluyó a pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) o STS adipocítico.

Contraindicaciones:

Votrient está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

Precauciones y advertencias:

Efectos hepáticos: durante la utilización de votrient se han registrado casos de insuficiencia hepática (incluyendo decesos). En estudios clínicos realizados con votrient, se observó un incremento en los niveles de transaminasas séricas (ALT, aspartato aminotransferasa [AST]) y bilirrubina. En la mayoría de los casos se han reportado elevaciones aisladas en los niveles de ALT y AST, sin incrementos concomitantes en los niveles de fosfatasa alcalina o bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años de edad pueden estar en un riesgo mayor de desarrollar niveles de ALT > 3 x ULN. La amplia mayoría (más de 90 %) de todas las elevaciones de transaminasas de cualquier grado ocurrieron durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en el criterio de terminología común para eventos adversos del instituto nacional del cáncer, versión 3 (NCI CTCAE).

Vigile las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con Votrient, y a las semanas 3, 5, 7 y 9. De ahí en adelante, monitoree al mes 3 y al mes 4, y cuando esté indicado clínicamente. Posteriormente al mes 4 se debe continuar con una vigilancia periódica.

Se proporcionan las siguientes directrices para pacientes con valores iniciales (basales) de bilirrubina total  $\leq 1.5$  x ULN y AST y ALT  $\leq 2$  x ULN.

- Los pacientes con incrementos aislados en los niveles de ALT de entre 3 x ULN y  $\leq 8$  x uln podrían continuar el tratamiento con Votrient bajo una vigilancia semanal de la función hepática, hasta que los niveles de ALT vuelvan a ser de grado 1 (NCI CTCAE) o regresen al nivel inicial basal.
- Los pacientes con niveles de ALT de > 8 x ULN deben interrumpir su tratamiento con Votrient hasta que sus niveles vuelvan a ser de grado 1 (NCI CTCAE) o regresen a



la línea basal. Si se considera que el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con Votrient excede el riesgo de hepatotoxicidad, entonces reintroduzca el tratamiento con Votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y mida las pruebas hepáticas en suero de manera semanal durante 8 semanas. Después de la reintroducción de Votrient, si se vuelven a presentar elevaciones en los niveles de ALT de  $> 3 \times \text{ULN}$ , entonces se deberá descontinuar permanentemente el tratamiento con Votrient.

· Si se presentan elevaciones en los niveles de ALT de  $> 3 \times \text{ULN}$  de manera concurrente con elevaciones en los niveles de bilirrubina  $> 2 \times \text{ULN}$ , se deberá descontinuar permanentemente el tratamiento con Votrient. Se debe monitorear a los pacientes hasta que regresen al grado 1 (NCI CTCAE) o inicial (basal). El pazopanib es un inhibidor de ugt1a1. Puede presentarse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de gilbert. En pacientes que sólo tengan una hiperbilirrubinemia indirecta leve, síndrome de gilbert confirmado o presuntivo y elevación de ALT de  $> 3 \times \text{ULN}$ , debe administrarse según las recomendaciones establecidas para elevaciones aisladas de ALT.

El uso concomitante de Votrient y simvastatina aumenta el riesgo de experimentar elevaciones de ALT, por lo cual debe realizarse con precaución y con monitoreo estrecho.

Además de recomendar que los pacientes con insuficiencia hepática leve sean tratados con 800 mg de Votrient una vez al día, y mediante la reducción de la dosis inicial a 200 mg por día en pacientes con insuficiencia moderada, no se han establecido otros lineamientos para modificar la dosis con base en los resultados de las pruebas de función hepática en suero durante el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática preexistente.

#### Hipertensión:

En estudios clínicos con Votrient, han ocurrido eventos de hipertensión incluyendo crisis hipertensiva. Antes de iniciar el tratamiento con Votrient, se deberá controlar adecuadamente la presión arterial. Se debe vigilar a los pacientes para controlar su hipertensión temprano después del inicio del tratamiento (no más de una semana después de iniciar Votrient) y en forma frecuente para asegurar el control de la presión arterial; en cuyo caso, deben ser tratados tempranamente con una combinación de terapia antihipertensiva estándar y reducción o suspensión de Votrient de acuerdo a la clínica. La hipertensión (presión sanguínea sistólica = 150 o presión sanguínea diastólica = 100 mm hg) se presenta de manera temprana en el ciclo de tratamiento con Votrient (aproximadamente el 40 % de los casos ocurre por el día 9 y aproximadamente el 90 % de los casos ocurrió en las primeras 18 semanas). Se debe suspender el tratamiento con votrient si hay evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es

severa y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción en la dosis de Votrient.

Síndrome encefalopatía reversible posterior (PRES por sus siglas en inglés) / síndrome leuco-encefalopatía posterior reversible (RPLS por sus siglas en inglés): se ha reportado PRES/RPLS en asociación con votrient. Pres/RPLS se pueden presentar con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, y pueden ser fatales. Descontinuar permanentemente Votrient in pacientes que desarrollen PRES/RPLS.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI, por sus siglas en inglés)/neumonitis: Epi, la cual puede ser fatal, ha sido reportada en asociación con Votrient. Vigilar a los pacientes en cuanto a síntomas pulmonares que indiquen la presencia de EPI /neumonitis y descontinuar el uso de Votrient en pacientes que desarrollen EPI o neumonitis.

Disfunción cardiaca:

En ensayos clínicos con Votrient, han ocurrido eventos de disfunción cardiaca tales como insuficiencia cardiaca congestiva y disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF, por sus siglas en inglés). En un estudio aleatorizado de CCR con Votrient comparado con sunitinib, realizado en sujetos que tenían mediciones de LVEF basales y de seguimiento, se observó disfunción miocárdica en 13% (47/362) de los sujetos en el brazo de votrient, en comparación con 11% (42/369) de los sujetos en el brazo de sunitinib. Se observó insuficiencia cardiaca congestiva en 0.5% de los sujetos en cada brazo de tratamiento. En el estudio clínico en fase III de STS, se reportó insuficiencia cardiaca congestiva en 3 de los 240 sujetos (1%). En este estudio se detectaron disminuciones en LVEF en los sujetos que tuvieron una medición posterior al inicio del tratamiento en el 11% de los sujetos (16/142) en el brazo de Votrient en comparación con el 5% (2/40) en el brazo de placebo. Catorce de los 16 sujetos en el brazo de Votrient tuvieron hipertensión concurrente, la cual pudo haber empeorado la disfunción cardiaca en los pacientes en riesgo (p.ej., aquéllos con tratamiento previo con antraciclina) al incrementar la poscarga cardiaca.

La presión sanguínea debe monitorearse y manejarse de inmediato utilizando una combinación de tratamiento anti-hipertensivo y modificación de dosis de votrient (interrupción y re-inicio a una dosis reducida con base en el juicio clínico). Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente en busca de signos o síntomas clínicos de insuficiencia cardiaca hipertensiva. Se recomienda una evaluación inicial y periódica de LVEF en pacientes en riesgo de disfunción cardiaca.

Prolongación del intervalo QT y torsade de pointes:

En estudios clínicos realizados con vortient, se han presentado eventos de prolongación del intervalo QT o torsade de pointes. Vortient debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que toman antiarrítmicos u otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo qt, o en aquellos con cardiopatías preexistentes pertinentes. Al utilizar vortient, se recomienda monitoreo inicial (basal) periódico de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (calcio, magnesio, potasio) dentro del rango normal.

#### Eventos trombóticos arteriales:

En estudios clínicos realizados con vortient, se observaron infartos de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio. Se han observado eventos fatales. Vortient debe ser usado con precaución en pacientes que se encuentren en mayor riesgo de eventos trombóticos o que hayan tenido un evento dentro de los últimos 6 meses. Se debe tomar una decisión sobre el tratamiento con base en la evaluación de la relación beneficio/riesgo de cada paciente.

Eventos tromboembólicos venosos: en estudios clínicos con vortient, han ocurrido eventos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa y embolia pulmonar fatal. La incidencia fue mayor en la población con STS (5%) que en la población con rcc (2%).

Microangiopatía trombosa: se ha reportado microangiopatía trombosa (tma por sus siglas en inglés) en estudios clínicos de vortient usado en monoterapia, en combinación con bevacizumab, y en combinación con topotecan. Descontinuar permanentemente vortient en pacientes desarrollando TMA. Se ha observado reversión de TMA después de la discontinuación del tratamiento. Vortient no está indicado para uso en combinación con otros agentes.

Eventos hemorrágicos: en estudios clínicos realizados con vortient, se han reportado eventos hemorrágicos. Han sucedido eventos hemorrágicos fatales. No se ha estudiado el uso de vortient en pacientes con antecedentes de hemoptisis, o hemorragia cerebral o gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. Vortient debe ser usado con precaución en pacientes que presenten un riesgo significativo de hemorragia.

Fístula y perforaciones gastrointestinales: en estudios clínicos realizados con vortient, se han presentado eventos de fístula o perforación gastrointestinal (GI) .se han presentado eventos de perforación fatales. Vortient debe ser usado con precaución en pacientes que estén en riesgo de desarrollar fístula o perforación GI.

Cicatrización de heridas: no se han realizado estudios formales para evaluar el efecto de vortient en la cicatrización de heridas. Debido a que los inhibidores del factor de

crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) podrían afectar la cicatrización de heridas, se debe suspender el tratamiento con votrient cuando menos 7 días antes de las cirugías programadas. La decisión de reiniciar el tratamiento con votrient después de la cirugía deberá estar sustentada en el juicio clínico de una cicatrización adecuada de las heridas. Se debe suspender el tratamiento con votrient en pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo: en estudios clínicos realizados con votrient, se han presentado eventos de hipotiroidismo. Se recomienda una vigilancia proactiva de las pruebas de función tiroidea.

Proteinuria: en estudios clínicos con votrient se ha reportado proteinuria. Se recomienda realizar análisis de orina iniciales (basales) y periódicos durante el tratamiento y se debe monitorear a los pacientes si la proteinuria empeora. Se debe discontinuar el uso de votrient si el paciente desarrolla síndrome nefrótico.

Infecciones: se han reportado casos de infecciones graves (con o sin neutropenia), en algunos casos con un desenlace fatal.

Combinación con otros tratamientos anticancerígenos sistémicos: los estudios clínicos de votrient en combinación con pemetrexed (cáncer pulmonar de células no pequeñas (nsclc, por sus siglas en inglés)) y lapatinib (cáncer cérvico-uterino) terminaron de forma temprana debido a preocupaciones con respecto al aumento de la toxicidad y/o mortalidad, y no se ha establecido una dosis de combinación segura y efectiva con estos regímenes. Votrient no está indicado para su uso en combinación con otros agentes.

Toxicidad animal juvenil: debido a que el mecanismo de acción de votrient puede afectar gravemente el crecimiento y maduración orgánica durante el desarrollo post-natal temprano, votrient no debe administrarse a pacientes humanos menores de 2 años de edad.

Embarazo: estudios preclínicos realizados en animales han demostrado la existencia de toxicidad en la reproducción.

Si se utiliza votrient durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe tratamiento con votrient, se debe explicar a la paciente el riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres con potencial de procreación que eviten embarazarse mientras reciben tratamiento con votrient.

Interacciones: debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de cyp3a4, o p-gluco proteína (p-GP) o proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) debido al riesgo de aumento de la exposición a pazopanib. Debe tenerse en cuenta la

selección de productos medicinales concomitantes con mínimo o sin potencial para inhibir cyp3a4, p- GP o BCRP.

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

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto Ref. No. 2015-PSB/GLC-0772-s, fecha de distribución 8-Septiembre-2015, relacionada con la versión GDS 14/IP114, fecha de publicación del 28-Julio-2015.
- Información para prescribir Ref. No. 2015-PSB/GLC-0772-s, fecha de distribución 8-Septiembre-2015, relacionada con la versión GDS 14/IP114, fecha de publicación del 28-Julio-2015.
- Declaración Sucinta (BSS), Ref. No. 2015-PSB/GLC-0772-s, fecha de distribución 8-Septiembre-2015, relacionada con la versión GDS 14/IP114, fecha de publicación 28-Julio-2015.

Nuevas precauciones y advertencias:

Efectos hepáticos: se han referido casos de insuficiencia hepática (algunos de ellos mortales) durante el uso de Votrient. En los ensayos clínicos con Votrient se ha observado un aumento de las aminotransferasas séricas (ALAT, alanina-aminotransferasa; ASAT, aspartato-aminotransferasa) y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALAT y la ASAT sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (FAL) ni de la bilirrubina. Los pacientes de más de 60 años pueden correr un mayor riesgo de aumento de la ALAT superior al triple del LSN. Los pacientes portadores del alelo HLA B\*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALAT asociado a la administración de Votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los sujetos tratados con Votrient, independientemente de su genotipo o su edad. La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las aminotransferasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los criterios terminológicos comunes para los eventos adversos del National Cancer Institute estadounidense (CTCAE del NCI)

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

- Inserto Ref. No. 2015-PSB/GLC-0772-s, fecha de distribución 8-Septiembre-2015, relacionada con la versión GDS 14/IP14, fecha de publicación del 28-Julio-2015.
- Información para prescribir Ref. No. 2015-PSB/GLC-0772-s, fecha de distribución 8-Septiembre-2015, relacionada con la versión GDS 14/IP14, fecha de publicación del 28-Julio-2015.
- Declaración Sucinta (BSS), Ref. No. 2015-PSB/GLC-0772-s, fecha de distribución 8-Septiembre-2015, relacionada con la versión GDS 14/IP14, fecha de publicación 28-Julio-2015.
- Modificación de las Advertencias y precauciones específicas de efectos hepáticos las cuales en adelante figurarán:

#### Advertencias y precauciones:

#### Efectos hepáticos:

se han referido casos de insuficiencia hepática (algunos de ellos mortales) durante el uso de Votrient. En los ensayos clínicos con Votrient se ha observado un aumento de las aminotransferasas séricas (ALAT, alanina-aminotransferasa; ASAT, aspartato-aminotransferasa) y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALAT y la ASAT sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (FAL) ni de la bilirrubina. Los pacientes de más de 60 años pueden correr un mayor riesgo de aumento de la ALAT superior al triple del LSN. Los pacientes portadores del alelo HLA B\*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALAT asociado a la administración de Votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los sujetos tratados con Votrient, independientemente de su genotipo o su edad. La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las aminotransferasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los criterios terminológicos comunes para los eventos adversos del National Cancer Institute estadounidense (CTCAE del NCI)

Es preciso vigilar la serología hepática antes de comenzar el tratamiento con VOTRIENT y en las semanas 3, 5, 7 y 9. A partir de entonces, el seguimiento se hará en el mes 3 y el mes 4 y siempre que esté clínicamente indicado. El seguimiento periódico debe continuar después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores iniciales de la bilirrubina total  $\leq 1,5$  veces el LSN y de la ASAT y la ALAT  $\leq 2$  veces el LSN.

- Los pacientes con aumentos aislados de la ALAT de entre 3 veces y 8 veces el LSN pueden seguir recibiendo Votrient con un seguimiento

semanal de la función hepática hasta que la ALAT vuelva al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a los valores iniciales.

- Debe interrumpirse el tratamiento con Votrient de los pacientes con concentraciones de ALAT de más de 8 veces el LSN hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación inicial. Si se considera que los posibles beneficios de reanudar el tratamiento con Votrient justifican el riesgo de hepatotoxicidad, podrá reanudarse la administración del medicamento con una dosis reducida de 400 mg una vez al día y deberán efectuarse pruebas de serología hepática cada semana durante 8 semanas. Si tras reanudar el tratamiento con Votrient vuelven a producirse aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN, es necesario suspender el tratamiento de forma permanente.

Si se producen aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina superiores al doble del LSN es necesario suspender definitivamente la administración de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación inicial. El pazopanib es inhibidor de la UGT1A1.

Podría sobrevenir una hiperbilirrubinemia indirecta leve en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes que solo padecen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de Gilbert presunto o confirmado y un aumento superior al triple del LSN deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la ALAT.

El uso simultáneo de Votrient y la simvastatina aumenta el riesgo de elevación de la ALAT y debe hacerse con precaución y con un seguimiento estrecho.

Más allá de recomendar que los pacientes con disfunción hepática leve reciban un tratamiento con 800 mg de Votrient una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderada a 200 mg al día, no se ha formulado ninguna otra directriz específica de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de serología hepática durante el tratamiento de los pacientes con disfunción hepática preexistente.

### 3.4.16. ZOLADEX® LA 10.8 mg

Expediente : 201182

Radicado : 2015034971 / 2016033786

Fecha : 15/03/2016  
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición: Cada implante contiene 11.29mg de Acetato de Goserelina equivalente a 10.8mg de Goserelina base.

Forma farmacéutica: Implante

Indicaciones: Tratamiento de cáncer de próstata en el que la manipulación hormonal resulta adecuada. Tratamiento de endometriosis, tratamiento de fibromas uterinos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo, a otros análogos de la LHRH o a uno de los excipientes de este producto. Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal, uropatía obstructiva, metástasis vertebral. Úsese con precaución en pacientes con riesgo especial de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal. Los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto profesional. Fuente Doc ID-002756402 versión 6.0 Fecha de revisión del texto: 11 de marzo de 2016.
- Información para prescribir Clave 2-2016. Fecha de preparación de la versión marzo de 2016.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo, a otros análogos de la LHRH o a uno de los excipientes de éste producto. Embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones:

Insuficiencia renal, uropatía obstructiva, metástasis vertebral. Úsese con precaución en pacientes con riesgo especial de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal. Los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento. Se han descrito incrementos en el intervalo QT. Se ha reportado riesgo de infarto de miocardio en hombres. Los factores de riesgo cardiovascular deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento.



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

- **Inserto. Fuente Doc ID-002756402 versión 6.0 Fecha de revisión del texto: 11 de marzo de 2016 allegado con radicado 2016033786 de**
- **Información para prescribir Clave 2-2016. Fecha de preparación de la versión marzo de 2016.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias, las cuales en adelante figurarán:**

**Contraindicaciones:**

- **Hipersensibilidad conocida al principio activo, a otros análogos de la LHRH o a uno de los excipientes de éste producto.**
- **Embarazo y lactancia.**

**Advertencias y precauciones:**

- **Insuficiencia renal, uropatía obstructiva, metástasis vertebral.**
- **Úsese con precaución en pacientes con riesgo especial de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal.**
- **Los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento.**
- **Se han descrito incrementos en el intervalo QT.**
- **Se ha reportado riesgo de infarto de miocardio en hombres. Los factores de riesgo cardiovascular deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento.**

**3.4.18. LAMISIL® 250 mg COMPRIMIDOS**

Expediente : 41150  
 Radicado : 2016036667  
 Fecha : 18/03/2016  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Terbinafina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antimicótico de uso oral.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la terbinafina o a cualquiera de los excipientes de los comprimidos lamisil.

#### Advertencias: función hepática

No se recomienda la administración de comprimidos Lamisil a pacientes con hepatopatías crónicas o activas. Antes de prescribir los comprimidos Lamisil deben efectuarse pruebas de la función hepática. Debido al riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con o sin hepatopatías preexistentes, se recomienda un control periódico de la función hepática (después de 4 a 6 semanas de tratamiento). Ante cualquier elevación de los parámetros hepáticos, se suspenderá inmediatamente la administración de Lamisil. En pacientes que tomaban comprimidos Lamisil se han notificado casos muy inusuales de insuficiencia hepática grave (algunos mortales o que necesitaron un trasplante). La mayoría de los pacientes con insuficiencia hepática padecían afecciones sistémicas subyacentes graves y no pudo establecerse con certeza una relación causal con la ingestión de los comprimidos Lamisil (véase el apartado reacciones adversas). Cuando se prescriban los comprimidos Lamisil se pedirá al paciente que comunique de inmediato cualquier síntoma de náuseas, disminución del apetito, cansancio, vómitos, dolor en el hipocondrio derecho, ictericia, orina oscura o heces claras, de origen desconocido o persistentes. Los pacientes con estas manifestaciones deben abandonar el tratamiento con terbinafina oral y someterse de inmediato a pruebas de la función hepática.

#### Efectos dermatológicos

Se han registrado casos muy esporádicos de reacciones cutáneas graves (p.ej. Síndrome de stevens-johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción medicamentosa acompañada de eosinofilia y síntomas generales) en pacientes que tomaban comprimidos Lamisil. En caso de erupción cutánea progresiva debe suspenderse el tratamiento con Lamisil.

Se requiere cautela al administrar la terbinafina a pacientes con psoriasis o lupus eritematoso preexistentes puesto que durante la farmacovigilancia se han notificado casos de precipitación y de agudización de la psoriasis y del lupus eritematoso cutáneo y sistémico.

#### Efectos hemáticos

En pacientes tratados con los comprimidos lamisil se han notificado casos muy esporádicos de discrasia hemática (neutrocitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia). Se debe investigar la causa de toda discrasia hemática en los pacientes que toman comprimidos lamisil, y se debe considerar la posibilidad de cambiar de régimen terapéutico o incluso de suspender el tratamiento.

#### Función renal

No se ha estudiado suficientemente el uso de los comprimidos lamisil en pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 50 ml/min o creatinina sérica superior a 300  $\mu\text{MOL/L}$ ), por lo que no se recomienda su administración en estos casos.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0795-s
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0795-s
- Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0795-s

Nueva vía de administración:

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

La administración de los comprimidos de Lamisil está contraindicada en pacientes con hepatopatías crónicas o activas.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la terbinafina o a cualquiera de los excipientes de los comprimidos de Lamisil.

Hepatopatía crónica o activa.

Advertencias Y Precauciones Función hepática

La administración de comprimidos de Lamisil está contraindicada en los pacientes con hepatopatías crónicas o activas. Antes de prescribir los comprimidos de Lamisil deben efectuarse pruebas de la función hepática. Debido al riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con o sin hepatopatías preexistentes, se recomienda un control periódico de la función hepática (después de 4 a 6 semanas de tratamiento). Ante cualquier elevación de los parámetros hepáticos, se suspenderá inmediatamente la administración de Lamisil.

En pacientes que tomaban comprimidos de Lamisil se han notificado casos muy inusuales de insuficiencia hepática grave (algunos mortales o que necesitaron un trasplante de hígado). La mayoría de los pacientes con insuficiencia hepática padecían afecciones sistémicas subyacentes graves. Cuando se prescriban los comprimidos de Lamisil se pedirá al paciente que comunique de inmediato cualquier síntoma de náuseas, disminución del apetito, cansancio vómitos, dolor en el hipocondrio derecho,

ictericia, orina oscura o heces claras, de origen desconocido o persistentes. Los pacientes con estas manifestaciones deben abandonar el tratamiento con terbinafina oral y someterse de inmediato a pruebas de la función hepática.

Nuevas reacciones adversas:

**Tabla 1** Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos y después de la comercialización del producto

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Infrecuentes	Anemia
Muy raros	Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Muy raros	Reacciones anafilactoides (incluido edema angioneurótico), lupus eritematoso cutáneo y sistémico
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes:	Depresión
Infrecuentes:	Ansiedad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Disgeusia* (incluida ageusia*) y mareos
Infrecuentes	Parestesia e hipoestesia
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes:	Trastornos visuales
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Infrecuentes:	Acúfenos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Síntomas gastrointestinales (distensión abdominal, disminución del apetito, dispepsia, náuseas, dolor abdominal leve, diarrea)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Raros	Insuficiencia hepática, hepatitis, ictericia, colestasis, elevación de las enzimas hepáticas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes:	Exantema, urticaria
Infrecuentes:	Reacción de fotosensibilidad
Muy raros	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema multiforme, erupción cutánea tóxica, dermatitis exfoliativa, dermatitis ampollosa Erupciones psoriasiformes o agudización de la psoriasis Alopecia
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes:	Reacciones osteomusculares (artralgia, mialgia)
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>	
Infrecuentes:	Fiebre
Frecuentes:	Cansancio
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Infrecuentes:	Disminución de peso**

\*Hipogeusia (incluida ageusia), que suele desaparecer en unas cuantas semanas tras la suspensión del medicamento. Se han notificado casos aislados de hipogeusia prolongada.

\*\*Disminución de peso secundario a la disgeusia.

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

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión 2015-PSB/GLC-0795-s**
- **Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0795-s**

– Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0795-s

**Nueva vía de administración:**

**Poblaciones especiales**

**Disfunción hepática**

La administración de los comprimidos de Lamisil está contraindicada en pacientes con hepatopatías crónicas o activas.

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida a la terbinafina o a cualquiera de los excipientes de los comprimidos de Lamisil.

**Hepatopatía crónica o activa.**

**Advertencias Y Precauciones Función hepática**

La administración de comprimidos de Lamisil está contraindicada en los pacientes con hepatopatías crónicas o activas. Antes de prescribir los comprimidos de Lamisil deben efectuarse pruebas de la función hepática. Debido al riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con o sin hepatopatías preexistentes, se recomienda un control periódico de la función hepática (después de 4 a 6 semanas de tratamiento). Ante cualquier elevación de los parámetros hepáticos, se suspenderá inmediatamente la administración de Lamisil.

En pacientes que tomaban comprimidos de Lamisil se han notificado casos muy inusuales de insuficiencia hepática grave (algunos mortales o que necesitaron un trasplante de hígado). La mayoría de los pacientes con insuficiencia hepática padecían afecciones sistémicas subyacentes graves. Cuando se prescriban los comprimidos de Lamisil se pedirá al paciente que comunique de inmediato cualquier síntoma de náuseas, disminución del apetito, cansancio vómitos, dolor en el hipocondrio derecho, ictericia, orina oscura o heces claras, de origen desconocido o persistentes. Los pacientes con estas manifestaciones deben abandonar el tratamiento con terbinafina oral y someterse de inmediato a pruebas de la función hepática.

**Nuevas reacciones adversas:**

**Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos y después de la comercialización del producto**

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Infrecuentes	Anemia
Muy raros	Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Muy raros	Reacciones anafilactoides (incluido edema angioneurótico), lupus eritematoso cutáneo y sistémico
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes:	Depresión
Infrecuentes:	Ansiedad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Disgeusia* (incluida ageusia*) y mareos
Infrecuentes	Parestesia e hipoestesia
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes:	Trastornos visuales
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Infrecuentes:	Acúfenos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Síntomas gastrointestinales (distensión abdominal, disminución del apetito, dispepsia, náuseas, dolor abdominal leve, diarrea)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Raros	Insuficiencia hepática, hepatitis, ictericia, colestasis, elevación de las enzimas hepáticas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes:	Exantema, urticaria
Infrecuentes:	Reacción de fotosensibilidad
Muy raros	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema multiforme, erupción cutánea tóxica, dermatitis exfoliativa, dermatitis ampollosa Erupciones psoriasiformes o agudización de la psoriasis Alopecia
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes:	Reacciones osteomusculares (artralgia, mialgia)
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>	
Infrecuentes:	Fiebre
Frecuentes:	Cansancio
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Infrecuentes:	Disminución de peso**

\*Hipogeusia (Incluida ageusia), que suele desaparecer en unas cuantas semanas tras la suspensión del medicamento. Se han notificado casos aislados de hipogeusia prolongada.

\*\*Disminución de peso secundario a la disgeusia.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados del numeral 3.1. al 3.4, 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 16:00 del día 21 de abril de 2016, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.



Se firma por los que en ella intervinieron:

**JORGE OLARTE CARO**  
**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 PABÓN**  
**Miembro SEMPB Comisión Revisora**

**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ**  
**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**

