

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 03

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

23, 24, 25 Y 26 DE FEBRERO DE 2015

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
 - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN
 - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD
 - 3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN
 - 3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES
 - 3.12. ACLARACIONES Y CORRECCIONES

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
Dra. Olga Clemencia Buriticá Arboleda
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

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

3.1.1.1. KYPROLIS®

Expediente : 20087826
Radicado : 2014171450
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
Fabricante : Patheon Manufacturing Services LLC

Composición: Cada vial contiene 60 mg de carfilzomib

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: Kyprolis está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Contraindicaciones: Ninguna.

Advertencias y Precauciones:

Paro Cardíaco, Falla cardiaca congestiva, Isquemia de miocardio

Ha ocurrido muerte debido a paro cardíaco en el mismo día de la administración de Kyprolis. El inicio o empeoramiento de falla cardiaca congestiva persistente con baja de la función ventricular izquierda o isquemia de miocardio se han presentado luego de la aplicación Kyprolis. Los eventos de falla cardiaca (e.g., falla cardiaca congestiva, edema pulmonar, baja de la fracción de eyección) se informaron en 7% de los pacientes. Monitorear por complicaciones cardíacas y manejar adecuadamente. Posponer Kyprolis en caso de eventos cardíacos Grado 3 o 4 hasta la recuperación y evaluar reinicio de Kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio. Los pacientes con falla cardiaca (según New York Heart Association) Clases III y IV, infarto de miocardio en los 6 meses previos y anormalidades de conducción no controladas por medicamentos no eran elegibles en los estudios clínicos. Esos pacientes pueden estar a mayor riesgo de complicaciones cardíacas.

Hipertensión pulmonar:

Se ha informado hipertensión arterial pulmonar (PAH) en 2% de pacientes tratados con Kyprolis y fue Grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Posponer Kyprolis en hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a cifra basal y considere si se debe reiniciar Kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Complicaciones pulmonares:

La disnea fue reportada en el 35% de los pacientes participantes en los estudios clínicos. La disnea Grado 3 ocurrió en 5%; no se informaron eventos de Grado 4, y se reportó una muerte (Grado 5). Monitorear y manejar de inmediato la disnea, interrumpir KYPROLIS hasta la resolución de síntomas o retorno al nivel basal.

Reacciones a la Infusión:

Acta No. 03 de 2015

Página 3 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Las reacciones a la infusión se caracterizaron por un espectro de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, calofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, “pecho apretado” o angina. Esas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas post infusión de Kyprolis. Administrar dexametasona previa a Kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben ir al médico si ocurren síntomas por la infusión.

Síndrome de lisis tumoral:

El Síndrome de lisis tumoral (TLS) ocurrió luego de la administración de Kyprolis en < 1% de los pacientes. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de TLS. Antes de recibir Kyprolis, asegurarse que los pacientes estén bien hidratados. Monitorear por evidencia de TLS durante el tratamiento y manejar en forma rápida. Interrumpir el uso de Kyprolis hasta que se resuelva el TLS.

Trombocitopenia:

KYPROLIS causa trombocitopenia con nadir de plaquetas cerca al Día 8 de cada ciclo de 28-días y la recuperación a los valores iniciales para el inicio del próximo ciclo de 28-días. En pacientes con mieloma múltiple, 36% de los pacientes presentaron trombocitopenia, incluyendo Grado 4 en 10%. La trombocitopenia luego de la administración de Kyprolis llevó a reducción de dosis en el 1% de los pacientes y discontinuación del tratamiento con Kyprolis en <1% de los pacientes. Monitorear recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con Kyprolis. Reduzca o interrumpa las dosis según se indique clínicamente.

Toxicidad hepática y falla hepática:

Se han informado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%). Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero y de las bilirrubinas. Evitar Kyprolis en pacientes que presenten Grado 3 o superior de elevación de transaminasas, bilirrubina, o de otras anomalías de hígado hasta que se resuelvan o regresen a los valores iniciales. Luego de la resolución evaluar si la reiniciación de Kyprolis es apropiada. Monitorear las enzimas hepáticas frecuentemente.

Toxicidad embrión fetal:

Kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a la mujer gestante basados en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales. No hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas usando Kyprolis. Carfilzomib causó toxicidad embrión-fetal en conejas gestantes a dosis que son inferiores a las recomendadas en pacientes.

Las mujeres en edad gestacional deben ser advertidas para evitar iniciar embarazo mientras están siendo tratadas con Kyprolis. Si este medicamento se usa en gestante, o si la paciente inicia gestación mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser advertida del potencial riesgo fetal.

Reacciones adversas: Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en otras secciones de este escrito:

- Paro cardíaco, Falla cardíaca congestiva, Isquemia miocárdica
- Hipertensión Pulmonar
- Complicaciones Pulmonares
- Reacciones a la Infusión
- Síndrome de Lisis tumoral
- Trombocitopenia
- Toxicidad y falla hepática

Las reacciones adversas más comunes (incidencia del 30% o superior) a Kyprolis observadas en estudios clínicos de los pacientes con mieloma múltiple fueron fatiga, anemia, náuseas, trombocitopenia, disnea, diarrea, y pirexia.

Experiencia sobre seguridad en Estudios Clínicos

Debido que los estudios clínicos se efectúan bajo condiciones de amplia variabilidad, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento, y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Un total de 526 pacientes con mieloma múltiple en recaída y/o refractario recibieron Kyprolis como monoterapia o con dosis previa de dexametasona. Los pacientes recibieron una media de cuatro ciclos de tratamiento con dosis media acumulada de Kyprolis de 993.4 mg.

Las mujeres debidas a toda causa en los 30 días de la última dosis de Kyprolis ocurrieron en 37/526 (7%) de los pacientes. Las muertes no atribuidas a progresión de la enfermedad fueron cardíacas en 5 pacientes (síndrome coronario agudo, paro cardíaco, problema cardíaco), falla terminal de órgano en 4 pacientes (falla multi-orgánica, falla hepática, falla renal), infección en 4 pacientes (sepsis, neumonía, infección bacteriana respiratoria), disnea y hemorragia intracraneal en 1 paciente cada uno, y 1 paciente murió de causa desconocida.

Acta No. 03 de 2015

Página 5 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se informaron reacciones adversas serias en 45% de los pacientes. Las más comunes reacciones adversas serias fueron neumonía (10%), falla renal aguda (4%), pirexia (3%), y falla cardiaca congestiva (3%). Las reacciones adversas llevan a la discontinuación de Kyprolis ocurrieron en 15% de los pacientes e incluyen falla cardiaca congestiva (2%), paro cardiaco, disnea, incremento de creatinina en sangre y falla renal aguda (1% cada una).

Las reacciones adversas que ocurrieron a tasa de 10% o superiores se presentan en la Tabla 4.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos Renales

Las más comunes reacciones adversas eran incremento de creatinina en sangre (24%) y falla renal (9%), que en su mayoría eran de Grado 1 o Grado 2 en severidad. Las reacciones adversas Grado 3 renales ocurrieron en 6% de los pacientes y eventos Grado 4 ocurrieron en el 1%. Las discontinuaciones debido al incremento de creatinina sérica y falla renal aguda era 1% de cada una. En un paciente la muerte ocurrió con sepsis concurrente y empeoramiento de función renal.

Neuropatía Periférica:

La neuropatía periférica (incluyendo todos los eventos de neuropatía periférica sensorial y motora) ocurrió en 14% de los pacientes que ingresaron a los estudios clínicos. La neuropatía periférica Grado 3 ocurrió en 1% de los pacientes. La neuropatía seria periférica ocurrió en < 1% de los pacientes, lo que lleva a reducción de dosis en < 1% y discontinuación de tratamiento en < 1%. Se recomienda posponer o discontinuar el tratamiento.

Infección por Virus Herpes:

La reactivación de Herpes zoster se informó en 2% de los pacientes. Considerar terapia antiviral profiláctica para los pacientes que tienen historia de infección herpes zoster.

- Tabla4: Incidencia de reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de pacientes con Mieloma múltiple tratados con KYPROLIS

		Pacientes (N = 526) [n (%)]		
Evento	Grados ^a	Todos	Grado 3	Grado 4
		Eventos	Eventos	Eventos
• Fatiga	292 (55.5)	38 (7.2)	2 (0.4)	
• Anemia	246 (46.8)	111 (21.1)	7 (1.3)	
• Náusea	236 (44.9)	7 (1.3)	0	
• Trombocitopenia	191 (36.3)	69 (13.1)	54 (10.3)	
• Disnea	182 (34.6)	25 (4.8)	1 (0.2) ^b	
• Diarrea	172 (32.7)	4 (0.8)	1 (0.2)	
• Pirexia	160 (30.4)	7 (1.3)	2 (0.4)	
• Infección respiratoria alta	149 (28.3)	17 (3.2)	0	
• Cefalea	145 (27.6)	7 (1.3)	0	
• Tos	137 (26.0)	1 (0.2)	0	
• Incremento de creatinina sérica	127 (24.1)	13 (2.5)	1 (0.2)	
• Linfopenia	126 (24.0)	84 (16.0)	11 (2.1)	
• Edema periférico	126 (24.0)	3 (0.6)	0	
• Vómitos	117 (22.2)	5 (1.0)	0	
• Constipación	110 (20.9)	1 (0.2)	0	
• Neutropenia	109 (20.7)	50 (9.5)	4 (0.8)	
• Dolor lumbar	106 (20.2)	15 (2.9)	0	
• Insomnio	94 (17.9)	0	0	
• Calofríos	84 (16.0)	1 (0.2)	0	
• Artralgia	83 (15.8)	7 (1.3)	0	
• Espasmos musculares	76 (14.4)	2 (0.4)	0	
• Hipertensión	75 (14.3)	15 (2.9)	2 (0.4)	
• Astenia	73 (13.9)	12 (2.3)	1 (0.2)	
• Hipopotasemia	72 (13.7)	14 (2.7)	3 (0.6)	
• Hipomagnesemia	71 (13.5)	2 (0.4)	0	
• Leucopenia	71 (13.5)	27 (5.1)	1 (0.2)	
• Dolor en extremidad	70 (13.3)	7 (1.3)	0	
• Neumonía	67 (12.7)	52 (9.9)	3 (0.6) ^b	
• Aumenta Aspartatoaminotransferasa	66 (12.5)	15 (2.9)	1 (0.2)	
• Mareos	66 (12.5)	5 (1.0)	1 (0.2)	
• Hipoestesia	64 (12.2)	3 (0.6)	0	

- Tabla 4: Incidencia de Reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de pacientes con Mieloma múltiple tratados con KYPROLIS (continuación)

Evento	Pacientes (N = 526) [n (%)]		
	Todos los Grados ^a	Grado 3	Grado 4
Anorexia	63 (12.0)	1 (0.2)	0
Dolor	63 (12.0)	12 (2.3)	1 (0.2)
Hiperglicemia	62 (11.8)	16 (3.0)	3 (0.6)
Dolor en pared torácica	60 (11.4)	3 (0.6)	0
Hipercalcemia	58 (11.0)	13 (2.5)	8 (1.5)
Hipofosfatemia	55 (10.5)	24 (4.6)	3 (0.6)
Hiponatremia	54 (10.3)	31 (5.9)	3 (0.6)

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Versión 3.0

^b Un evento de severidad Grado 5.

Interacciones: Carfilzomib se metaboliza primordialmente vía peptidasa y epóxido-hidrolasa y, como resultado, es poco probable que el perfil farmacocinético sea afectado por la administración concomitante de inhibidores o inductores de citocromo P450. Se espera que Carfilzomib no influencia la exposición de otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa.

Dosificación y grupo etario:

Kyprolis es administrado Intravenosamente (IV) durante 2 a 10 minutos, en dos días consecutivos cada semana durante tres semanas (Días 1, 2, 8, 9, 15, y 16), seguido de un reposo de 12 días (Días 17 a 28). Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

En el Ciclo 1, Kyprolis se administra a dosis de 20 mg/m². Si se tolera en el Ciclo 1 la dosis se debe incrementar hasta 27 mg/m² en Ciclo 2 y seguir esta dosis en ciclos posteriores. El tratamiento puede ser continuado hasta cesar la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable.

La dosis se calcula usando el área corporal del paciente al momento del inicio. Los pacientes con área corporal superior a 2.2 m² deben recibir una dosis basada en un área corporal de 2.2 m². No se necesitan ajustes de dosis para cambios de peso de 20% o menos.

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:

Acta No. 03 de 2015

Página 8 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Aprobación de la evaluación farmacológica de nueva entidad química, forma farmacéutica y concentración.
- Declarar como nueva entidad química y protección de datos de prueba de acuerdo con el decreto 2085/2002.
- Aprobación de inserto para paciente versión 1.0 de julio de 2012
- Aprobación de la información para prescribir versión 1.0 de julio de 2012.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo los resultados de los estudios preclínicos y clínicos, incluyendo de fase III comparativos con la terapia estándar y la especificidad de la indicación, 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 vial contiene 60 mg de carfilzomib

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: Kyprolis está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad

Advertencias y Precauciones:

Paro Cardíaco, Falla cardiaca congestiva, Isquemia de miocardio

Ha ocurrido muerte debido a paro cardíaco en el mismo día de la administración de Kyprolis. El inicio o empeoramiento de falla cardiaca congestiva persistente con baja de la función ventricular izquierda o isquemia de miocardio se han presentado luego de la aplicación Kyprolis. Los eventos de falla cardiaca (e.g., falla cardiaca congestiva, edema pulmonar, baja de la fracción de eyección) se informaron en 7% de los pacientes. Monitorear por complicaciones cardiacas y manejar adecuadamente. Posponer Kyprolis en caso de eventos cardiacos Grado 3 o 4 hasta la recuperación y evaluar reinicio de Kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio. Los pacientes con falla cardiaca (según New York Heart Association) Clases III y IV, infarto de miocardio en los 6 meses previos y anomalías de conducción no controladas por medicamentos no eran elegibles

en los estudios clínicos. Esos pacientes pueden estar a mayor riesgo de complicaciones cardíacas.

Hipertensión pulmonar:

Se ha informado hipertensión arterial pulmonar (PAH) en 2% de pacientes tratados con Kyprolis y fue Grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Posponer Kyprolis en hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a cifra basal y considere si se debe reiniciar Kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Complicaciones pulmonares:

La disnea fue reportada en el 35% de los pacientes participantes en los estudios clínicos. La disnea Grado 3 ocurrió en 5%; no se informaron eventos de Grado 4, y se reportó una muerte (Grado 5). Monitorear y manejar de inmediato la disnea, interrumpir KYPROLIS hasta la resolución de síntomas o retorno al nivel basal.

Reacciones a la Infusión:

Las reacciones a la infusión se caracterizaron por un espectro de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, calofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, “pecho apretado” o angina. Esas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas post infusión de Kyprolis. Administrar dexametasona previa a Kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben ir al médico si ocurren síntomas por la infusión.

Síndrome de lisis tumoral:

El Síndrome de lisis tumoral (TLS) ocurrió luego de la administración de Kyprolis en < 1% de los pacientes. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de TLS. Antes de recibir Kyprolis, asegurarse que los pacientes estén bien hidratados. Monitorear por evidencia de TLS durante el tratamiento y manejar en forma rápida. Interrumpir el uso de Kyprolis hasta que se resuelva el TLS.

Trombocitopenia:

KYPROLIS causa trombocitopenia con nadir de plaquetas cerca al Día 8 de cada ciclo de 28-días y la recuperación a los valores iniciales para el inicio del próximo ciclo de 28-días. En pacientes con mieloma múltiple, 36% de los pacientes

presentaron trombocitopenia, incluyendo Grado 4 en 10%. La trombocitopenia luego de la administración de Kyprolis llevó a reducción de dosis en el 1% de los pacientes y discontinuación del tratamiento con Kyprolis en <1% de los pacientes. Monitorear recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con Kyprolis. Reduzca o interrumpa las dosis según se indique clínicamente.

Toxicidad hepática y falla hepática:

Se han informado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%). Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero y de las bilirrubinas. Evitar Kyprolis en pacientes que presenten Grado 3 o superior de elevación de transaminasas, bilirrubina, o de otras anormalidades de hígado hasta que se resuelvan o regresen a los valores iniciales. Luego de la resolución evaluar si la reiniciación de Kyprolis es apropiada. Monitorear las enzimas hepáticas frecuentemente.

Toxicidad embrión fetal:

Kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a la mujer gestante basados en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales. No hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas usando Kyprolis. Carfilzomib causó toxicidad embrión-fetal en conejas gestantes a dosis que son inferiores a las recomendadas en pacientes.

Las mujeres en edad gestacional deben ser advertidas para evitar iniciar embarazo mientras están siendo tratadas con Kyprolis. Si este medicamento se usa en gestante, o si la paciente inicia gestación mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser advertida del potencial riesgo fetal.

Reacciones adversas: Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en otras secciones de este escrito:

- Paro cardíaco, Falla cardíaca congestiva, Isquemia miocárdica
- Hipertensión Pulmonar
- Complicaciones Pulmonares
- Reacciones a la Infusión
- Síndrome de Lisis tumoral
- Trombocitopenia
- Toxicidad y falla hepática

Las reacciones adversas más comunes (incidencia del 30% o superior) a Kyprolis observadas en estudios clínicos de los pacientes con mieloma múltiple fueron fatiga, anemia, náuseas, trombocitopenia, disnea, diarrea, y pirexia.

Experiencia sobre seguridad en Estudios Clínicos

Debido que los estudios clínicos se efectúan bajo condiciones de amplia variabilidad, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento, y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Un total de 526 pacientes con mieloma múltiple en recaída y/o refractario recibieron Kyprolis como monoterapia o con dosis previa de dexametasona. Los pacientes recibieron una media de cuatro ciclos de tratamiento con dosis media acumulada de Kyprolis de 993.4 mg.

Las mujeres debidas a toda causa en los 30 días de la última dosis de Kyprolis ocurrieron en 37/526 (7%) de los pacientes. Las muertes no atribuidas a progresión de la enfermedad fueron cardíacas en 5 pacientes (síndrome coronario agudo, paro cardíaco, problema cardíaco), falla terminal de órgano en 4 pacientes (falla multi-orgánica, falla hepática, falla renal), infección en 4 pacientes (sepsis, neumonía, infección bacteriana respiratoria), disnea y hemorragia intracraneal en 1 paciente cada uno, y 1 paciente murió de causa desconocida.

Se informaron reacciones adversas serias en 45% de los pacientes. Las más comunes reacciones adversas serias fueron neumonía (10%), falla renal aguda (4%), pirexia (3%), y falla cardíaca congestiva (3%). Las reacciones adversas llevan a la discontinuación de Kyprolis ocurrieron en 15% de los pacientes e incluyen falla cardíaca congestiva (2%), paro cardíaco, disnea, incremento de creatinina en sangre y falla renal aguda (1% cada una).

Las reacciones adversas que ocurrieron a tasa de 10% o superiores se presentan en la Tabla 4.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos Renales

Las más comunes reacciones adversas eran incremento de creatinina en sangre (24%) y falla renal (9%), que en su mayoría eran de Grado 1 o Grado 2 en severidad.

Acta No. 03 de 2015

Página 12 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Las reacciones adversas Grado 3 renales ocurrieron en 6% de los pacientes y eventos Grado 4 ocurrieron en el 1%. Las discontinuaciones debido al incremento de creatinina sérica y falla renal aguda era 1% de cada una. En un paciente la muerte ocurrió con sepsis concurrente y empeoramiento de función renal.

Neuropatía Periférica:

La neuropatía periférica (incluyendo todos los eventos de neuropatía periférica sensorial y motora) ocurrió en 14% de los pacientes que ingresaron a los estudios clínicos. La neuropatía periférica Grado 3 ocurrió en 1% de los pacientes. La neuropatía seria periférica ocurrió en < 1% de los pacientes, lo que lleva a reducción de dosis en < 1% y discontinuación de tratamiento en < 1%. Se recomienda posponer o discontinuar el tratamiento.

Infección por Virus Herpes:

La reactivación de Herpes zoster se informó en 2% de los pacientes. Considerar terapia antiviral profiláctica para los pacientes que tienen historia de infección herpes zoster.

- **Tabla4: Incidencia de reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de pacientes con Mieloma múltiple tratados con KYPROLIS**

		Pacientes (N = 526) [n (%)]		
Evento	Grados ^a	Todos	Grado 3	Grado 4
		Eventos	Eventos	Eventos
• Fatiga	292 (55.5)	38 (7.2)	2 (0.4)	
• Anemia	246 (46.8)	111 (21.1)	7 (1.3)	
• Náusea	236 (44.9)	7 (1.3)	0	
• Trombocitopenia	191 (36.3)	69 (13.1)	54 (10.3)	
• Disnea	182 (34.6)	25 (4.8)	1 (0.2) ^b	
• Diarrea	172 (32.7)	4 (0.8)	1 (0.2)	
• Pirexia	160 (30.4)	7 (1.3)	2 (0.4)	
• Infección respiratoria alta	149 (28.3)	17 (3.2)	0	
• Cefalea	145 (27.6)	7 (1.3)	0	
• Tos	137 (26.0)	1 (0.2)	0	
• Incremento de creatinina sérica	127 (24.1)	13 (2.5)	1 (0.2)	
• Linfopenia	126 (24.0)	84 (16.0)	11 (2.1)	
• Edema periférico	126 (24.0)	3 (0.6)	0	
• Vómitos	117 (22.2)	5 (1.0)	0	
• Constipación	110 (20.9)	1 (0.2)	0	
• Neutropenia	109 (20.7)	50 (9.5)	4 (0.8)	
• Dolor lumbar	106 (20.2)	15 (2.9)	0	
• Insomnio	94 (17.9)	0	0	
• Calofríos	84 (16.0)	1 (0.2)	0	
• Artralgia	83 (15.8)	7 (1.3)	0	
• Espasmos musculares	76 (14.4)	2 (0.4)	0	
• Hipertensión	75 (14.3)	15 (2.9)	2 (0.4)	
• Astenia	73 (13.9)	12 (2.3)	1 (0.2)	
• Hipopotasemia	72 (13.7)	14 (2.7)	3 (0.6)	
• Hipomagnesemia	71 (13.5)	2 (0.4)	0	
• Leucopenia	71 (13.5)	27 (5.1)	1 (0.2)	
• Dolor en extremidad	70 (13.3)	7 (1.3)	0	
• Neumonía	67 (12.7)	52 (9.9)	3 (0.6) ^b	
• Aumenta Aspartatoaminotransferasa	66 (12.5)	15 (2.9)	1 (0.2)	
• Mareos	66 (12.5)	5 (1.0)	1 (0.2)	
• Hipoestesia	64 (12.2)	3 (0.6)	0	

- **Tabla 4: Incidencia de Reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de pacientes con Mieloma múltiple tratados con KYPROLIS (continuación)**

Evento	Pacientes (N = 526) [n (%)]		
	Todos los Grados ^a	Grado 3 Eventos	Grado 4 Eventos
Anorexia	63 (12.0)	1 (0.2)	0
Dolor	63 (12.0)	12 (2.3)	1 (0.2)
Hiperglicemia	62 (11.8)	16 (3.0)	3 (0.6)
Dolor en pared torácica	60 (11.4)	3 (0.6)	0
Hipercalcemia	58 (11.0)	13 (2.5)	8 (1.5)
Hipofosfatemia	55 (10.5)	24 (4.6)	3 (0.6)
Hiponatremia	54 (10.3)	31 (5.9)	3 (0.6)

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Versión 3.0

^b Un evento de severidad Grado 5.

Interacciones: Carfilzomib se metaboliza primordialmente vía peptidasa y epóxido-hidrolasa y, como resultado, es poco probable que el perfil farmacocinético sea afectado por la administración concomitante de inhibidores o inductores de citocromo P450. Se espera que Carfilzomib no influencia la exposición de otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa.

Dosificación y grupo etario:

Kyprolis es administrado Intravenosamente (IV) durante 2 a 10 minutos, en dos días consecutivos cada semana durante tres semanas (Días 1, 2, 8, 9, 15, y 16), seguido de un reposo de 12 días (Días 17 a 28). Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

En el Ciclo 1, Kyprolis se administra a dosis de 20 mg/m². Si se tolera en el Ciclo 1 la dosis se debe incrementar hasta 27 mg/m² en Ciclo 2 y seguir esta dosis en ciclos posteriores. El tratamiento puede ser continuado hasta cesar la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable.

La dosis se calcula usando el área corporal del paciente al momento del inicio. Los pacientes con área corporal superior a 2.2 m² deben recibir una dosis basada en un área corporal de 2.2 m². No se necesitan ajustes de dosis para cambios de peso de 20% o menos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las contraindicaciones conceptuadas.

Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo carfilzomib 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.

**3.1.1.2. SYLVANT™ 100 mg
SYLVANT™ 400 mg**

Expediente : 20079305
Radicado : 2014081666/2014159105
Fecha : 2014/07/07
Interesado : Janssen Cilag S.A
Fabricante : Cilag AG

Composición:
Sylvant™ 400 mg
Cada vial contiene 420.0 mg de Siltuximab

Sylvant™ 100 mg
Cada vial contiene 110.0 mg de Siltuximab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Sylvant™ se indica para el tratamiento de pacientes con la enfermedad multicéntrica de Castleman (MCD) que son virus de inmunodeficiencia humana (VIH) negativos y virus del herpes humano-8 (HHV-8) negativos

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

Precauciones y Advertencias:

Parámetros de lípidos: Se observaron elevaciones en los triglicéridos y el colesterol (parámetros de lípidos) en pacientes tratados con Sylvant™. Los pacientes se deben manejar según los lineamientos clínicos vigentes para el manejo de la hiperlipidemia.

Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad: Durante la perfusión IV de Sylvant™, las reacciones de perfusión leves a moderadas pueden mejorar tras la disminución o interrupción de la perfusión. Tras la resolución de la reacción, se puede considerar reiniciar la perfusión con una tasa de perfusión inferior y una administración clínica de antihistamínicos, acetaminofen y corticosteroides. Para los pacientes que no toleran la perfusión tras estas intervenciones, se debe interrumpir el tratamiento con Sylvant™.

Neoplasias: Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias. De acuerdo con la experiencia limitada con siltuximab los datos actuales no sugieren ningún riesgo de neoplasia.

Perforación gastrointestinal: Se ha informado perforación gastrointestinal (GI) en ensayos clínicos de siltuximab, aunque no en ensayos de MCD. Utilice con precaución en pacientes que pueden tener un riesgo mayor de perforación GI. Evalúe de inmediato a los pacientes que presenten síntomas que puedan sugerir o asociarse con una perforación GI.

Advertencias:

Infecciones graves activas concurrentes: Se deben tratar las infecciones, entre ellas las infecciones localizadas, antes de la administración de Sylvant™. Se observaron infecciones graves, como por ejemplo, neumonía y sepsis, durante los estudios clínicos. Sylvant™ puede enmascarar signos y síntomas de inflamación aguda, entre ellos, supresión de fiebre y de reactantes de fase aguda tales como la proteína C reactiva (PCR). Por lo tanto, los prescriptores deben monitorizar con diligencia a los pacientes que reciben tratamiento a fin de detectar infecciones graves.

Vacunas: No se deben administrar vacunas vivas y atenuadas de manera concurrente o 4 semanas antes de iniciar la administración de Sylvant™, dado que no se ha establecido seguridad clínica y debido a que la inhibición de IL 6 puede interferir con la respuesta inmune normal a nuevos antígenos.

Durante o después de la perfusión, se debe interrumpir el tratamiento con Sylvant™ en pacientes que presenten reacciones graves de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión (por ejemplo, anafilaxia). El manejo de las reacciones de perfusión graves se

debe dictar mediante los signos y síntomas de la reacción. Tanto el personal como el medicamento adecuados deben estar disponibles para tratar la anafilaxia, si ocurre.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentes (>20% de pacientes) durante el tratamiento con Sylvant™ en los estudios clínicos de MCD fueron las siguientes: infección de las vías respiratorias superiores, prurito y erupción maculopapular. La reacción adversa más grave asociada con la administración de Sylvant™ fue la reacción anafiláctica. Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad: En los estudios clínicos, Sylvant™ estuvo asociado con una reacción relacionada con la perfusión o con reacción de hipersensibilidad en el 4,8% (reacción grave en el 0,8%) de los pacientes tratados con la monoterapia de Sylvant™.

Interacciones: En los estudios no clínicos, IL 6 es conocido por disminuir la actividad del citocromo P450 (CYP450). La unión del bioactivo IL 6 mediante el siltuximab puede ocasionar el aumento del metabolismo de sustratos del CYP450, dado que se normalizará la actividad enzimática del CYP450. Por lo tanto, la administración de Sylvant™ con sustratos del CYP450 que tienen un índice clínico estrecho cuenta con la posibilidad de cambiar los efectos clínicos y la toxicidad del medicamento debido a las alteraciones en las vías del CYP450. Tras el inicio o la interrupción de Sylvant™ en pacientes que reciben tratamiento con medicamentos concomitantes que son sustratos del CYP450 y tienen un índice clínico estrecho, se recomienda el monitoreo del efecto (por ejemplo, warfarina) o la concentración del medicamento (por ejemplo, ciclosporina o teofilina). La dosis del medicamento concomitante se debe ajustar según sea necesario. El efecto de Sylvant™ en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir durante varias semanas luego de la interrupción del tratamiento. Además, los prescriptores deben ser prudentes al administrar Sylvant™ en forma conjunta con medicamentos del sustrato del CYP3A4 donde una disminución en la eficacia (por ejemplo, anticonceptivos orales) no sería deseada.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación: Sylvant™ 11 mg/kg se coloca durante 1 hora como perfusión intravenosa administrada cada 3 semanas hasta el fracaso del tratamiento.

Se deben realizar pruebas de laboratorio hematológicas antes de cada dosis del tratamiento con Sylvant™ durante los primeros 12 meses y cada 3 ciclos de la administración de la dosis posteriormente. El prescriptor debe considerar el retraso del tratamiento si no se cumplen los criterios terapéuticos establecidos relacionados con Recuento absoluto de neutrófilos, Recuento de plaquetas, hemoglobina antes de la administración de Sylvant™. No se recomienda la reducción de la dosis.

Grupo etario: Mayores de 18 años.

Vía de Administración: Intravenosa

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. 2014010922 generado por concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2014, numeral 3.1.1.3., en el sentido de anexar información que explica la respuesta de los pacientes con los tipos histológicos vascular hialino y de células plasmáticas, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 003 de fecha 05-mayo-14 y el inserto del 5 de mayo de 2014
- Se considere nueva entidad química al principio activo siltuximab

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto los resultados del estudio clínico fase II presentado, son inconsistentes con relación a la clasificación histológica vascular hialino, al subgrupo de pacientes latinoamericanos y los datos de supervivencia global aun son inmaduros.

Adicionalmente, la Sala considera que se requerirían estudios fase III para demostrar la verdadera eficacia y seguridad del producto de la referencia en la indicación propuesta.

3.1.1.3. IMLYGIC

Expediente : 20086691
Radicado : 2014163090
Fecha : 2014/12/10
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
Fabricante : Biovex Inc

Acta No. 03 de 2015

Página 19 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada vial de un solo uso contiene 1 mL de volumen aplicable de talimogene laherparepvec a una concentración nominal de 1×10^6 (1 millón) de unidades formadoras de placa (UFP)/mL o de 1×10^8 (100 millones) de UFP/mL.

Forma farmacéutica: Solución para inyección intralesional

Presentaciones:

Imlygic se suministra en viales de un solo uso de 1 mL cada uno, en dos concentraciones distintas:

- 10^6 (1 millón) UFP/mL – Únicamente para la dosis inicial.
- 10^8 (100 millones) UFP/mL – Para todas las dosis subsiguientes.

Indicaciones: Imlygic es un agente inmunoterapéutico oncolítico indicado para el tratamiento de melanoma metastásico regional o distante.

Contraindicaciones: Imlygic está contraindicado en:

Pacientes severamente inmunocomprometidos (por ejemplo, pacientes con deficiencias inmunológicas severas, adquiridas o congénitas, celulares o humorales). Estos pacientes pueden estar en riesgo de infección herpética diseminada que amenaza la vida.

Precauciones y Advertencias:

Pacientes Inmunocomprometidos:

No se han realizado estudios con Imlygic en pacientes inmunocomprometidos. Con base en datos en animales, los pacientes altamente inmunocomprometidos pueden estar en riesgo aumentado de infección herpética diseminada y no deben recibir tratamiento con Imlygic.

Pueden darse casos de infección herpética diseminada también en pacientes inmunocomprometidos (como aquellos con VIH/SIDA, leucemia, linfoma, inmunodeficiencia variable común, o aquellos que hayan recibido tratamiento crónico con altas dosis de esteroides u otros agentes inmunosupresores). Tenga en cuenta los riesgos y beneficios antes de administrar Imlygic a estos pacientes.

Exposición Accidental a Imlygic:

La exposición accidental a Imlygic puede dar lugar a la transmisión de Imlygic y a la infección por herpes. El personal de salud y los contactos cercanos (miembros del hogar, cuidadores, parejas sexuales o personas con que comparten lecho) deben evitar el contacto directo con lesiones inyectadas o con fluidos corporales de los pacientes que

recibieron tratamiento. Se ha reportado punción accidental con aguja y salpicadura en el personal de salud durante la preparación y administración de Imlygic.

Se debe recomendar a los pacientes evitar tocar o rascar los sitios de inyección, dado que esto podría causar la transferencia involuntaria de Imlygic a otras áreas del cuerpo.

Los contactos cercanos que se encuentren en estado de embarazo o en condición de inmunosupresión no deben manipular las prendas del paciente o limpiar sus sitios de inyección.

Se debe recomendar a los cuidadores la utilización de guantes de protección durante la asistencia de los pacientes en el cambio o aplicación de los vendajes oclusivos y seguir al pie de la letra las precauciones de seguridad con relación a la eliminación de vendajes utilizados y materiales de limpieza.

En caso de exposición accidental a Imlygic, se debe recomendar a los individuos expuestos la realización de una limpieza meticulosa del área afectada con agua y jabón y/o desinfectante. Si se presentan signos o síntomas de infección herpética, deben acudir a su servicio de salud. Imlygic es sensible a aciclovir.

Infección por Herpes en Pacientes Tratados con Imlygic:

Se han reportado en estudios clínicos infecciones herpéticas (incluidas herpes labial y queratitis herpética) en pacientes tratados con Imlygic. Se debe recomendar el seguimiento de las prácticas estándar de higiene a los pacientes que presenten infección por herpes con el fin de prevenir la transmisión del virus.

Imlygic es sensible al aciclovir. Tenga en cuenta los riesgos y beneficios del tratamiento previamente a la administración de aciclovir y otros agentes antivirales indicados para el tratamiento de las infecciones por herpes. La efectividad de Imlygic puede verse alterada por la utilización de estos agentes.

Celulitis del Sitio de Inyección:

Puede presentarse necrosis o ulceración del tejido tumoral durante el tratamiento con Imlygic. Se ha reportado celulitis y sepsis bacteriana. Se recomiendan cuidados de la herida y medidas minuciosas de prevención de infecciones, particularmente si la necrosis tisular da lugar a heridas abiertas.

Alteraciones de Cicatrización en el Sitio de Inyección:

Se han reportado en estudios clínicos alteraciones de la cicatrización en el sitio de inyección. Imlygic puede aumentar el riesgo de alteraciones de la cicatrización en pacientes con factores de riesgo subyacentes (por ejemplo, radioterapia previa en el sitio de inyección o lesiones en áreas con vascularización escasa).

Tenga en cuenta los riesgos y beneficios de Imlygic previamente a la continuación del tratamiento si se presentan infecciones persistentes o cicatrización retardada.

Eventos mediados Inmunológicamente:

Se han reportado en los estudios clínicos eventos mediados inmunológicamente entre los que se encuentran glomerulonefritis, vasculitis, neumonitis y exacerbación de psoriasis en pacientes tratados con Imlygic.

Tenga en cuenta los riesgos y beneficios de Imlygic antes de iniciar tratamiento en pacientes que padecen enfermedades autoinmunes subyacentes, o antes de la continuación del tratamiento en pacientes que hayan presentado eventos mediados inmunológicamente.

Plasmacitoma en el Sitio de Inyección:

Se ha reportado la presentación de plasmacitoma en las áreas colindantes al sitio de inyección posteriormente a la administración de Imlygic. Tenga en cuenta los riesgos y beneficios de Imlygic en pacientes con mieloma múltiple o en aquellos que presenten plasmacitoma durante el tratamiento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas ($\geq 25\%$) en pacientes tratados con Imlygic fueron astenia, escalofríos, pirexia, náuseas, enfermedad tipo influenza y dolor en el sitio de inyección. La mayoría de las reacciones reportadas fueron de intensidad leve a moderada y remitieron generalmente en 72 horas. La reacción adversa más frecuentemente reportada grado 3 o de más alto grado fue celulitis.

Pueden presentarse en cualquier momento del tratamiento con Imlygic pirexia, escalofríos y enfermedad tipo influenza, pero fueron reportadas con más frecuencia durante los primeros 3 meses de tratamiento, particularmente en pacientes que al inicio del estudio eran seronegativos para HSV-1.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con Imlygic.

Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 03 de 2015

Página 22 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Imlygic se suministra en viales de un solo uso de 1 mL cada uno, en dos concentraciones distintas:

- 10^6 (1 millón) UFP/mL – Únicamente para la dosis inicial.
- 10^8 (100 millones) UFP/mL – Para todas las dosis subsiguientes.

Grupo etario: $\geq$ 18 años de edad.

La seguridad y eficacia de Imlygic no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

Vía de Administración: Intralesional

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 y protección de los datos de prueba de acuerdo con el Decreto 2085 para el principio activo talimogene laherparepvec
- Inserto versión 1.0 de 21/10/2014
- Información para prescribir versión 1.0 de 21/10/2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos fase III adicionales comparativos, incluyendo los estudios en curso, que permitan establecer el balance riesgo beneficio del medicamento en la indicación propuesta, teniendo en cuenta las características de manejo del producto y por tratarse de un virus modificado con propiedades oncolíticas.

**3.1.1.4. DAKLINZA™ 30mg TABLETAS RECUBIERTAS
DAKLINZA™ 60mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20079424
Radicado : 2014083185/2014115337/2014165007
Fecha : 2014/12/12
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.
Fabricante : Bristol-Myers Squibb Company

Acta No. 03 de 2015

Página 23 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición:

Cada tableta contiene 33 mg de daclatasvir diclorhidrato equivalente a 30 mg de daclatasvir

Cada tableta contiene 66 mg de daclatasvir diclorhidrato equivalente a 60 mg de daclatasvir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Daklinza® (daclatasvir) es un inhibidor del complejo de replicación NS5A del virus de la hepatitis C (VHC) indicado en combinación con otros agentes para el tratamiento de la infección crónica por el VHC.

Contraindicaciones: Daklinza® (daclatasvir) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a daclatasvir o a cualquier otro componente del producto. Las contraindicaciones a otros agentes del régimen también se aplican a la terapia de combinación con daclatasvir. Daclatasvir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuya pareja mujer está embarazada. Daclatasvir está contraindicado en combinación con fármacos que son inductores potentes de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4).

Advertencias y precauciones:

Daklinza® (Daclatasvir) no debe administrarse como monoterapia. Las pacientes deben obtener un resultado negativo en la prueba de embarazo realizada antes de iniciar la terapia con peginterferón alfa y ribavirina, deben usar al menos 2 métodos anticonceptivos efectivos y deben realizarse pruebas de embarazo mensuales. Estudios de daclatasvir en animales han mostrado toxicidad materna y del desarrollo. Daklinza® no se debe usar durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos. Se debe mantener el uso de métodos anticonceptivos efectivos durante 5 semanas después de completar la terapia con Daklinza®.

Para mayor información ver la Información para prescribir e inserto para el paciente que se adjunta junto con este radicado

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) observadas con Daklinza® en combinación con Sunvepra® fueron cefalea y fatiga. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 15\%$) observadas con Daklinza® en combinación con Sunvepra®, peginterferón alfa y ribavirina fueron fatiga, cefalea, prurito, astenia,

enfermedad tipo influenza, insomnio, anemia, erupción cutánea, alopecia, irritabilidad y náuseas.

Interacciones:

Potenciales de otros fármacos para afectar a Daklinza®:

Daclatasvir es un sustrato de CYP3A4. Por lo tanto, los inductores moderados o potentes de CYP3A4 pueden disminuir los niveles plasmáticos y el efecto terapéutico de daclatasvir. Los inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, eritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir) pueden aumentar los niveles plasmáticos de daclatasvir.

Potencial de Daklinza® para afectar a otros fármacos:

Daclatasvir es un inhibidor del transportador de glicoproteína P (P-gp), el anión orgánico que transporta el polipéptido (OATP) 1B1 y 1B3, y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La administración de Daklinza®. Puede aumentar la exposición sistémica a los productos medicinales que son sustratos de P-gp, OATP 1B1 o 1B3, o BCRP, que pueden aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. Se debe tener precaución si el producto medicinal tiene un estrecho rango terapéutico.

Interacciones medicamentosas establecidas y potencialmente significativas:

Remítase a la respectiva información sobre prescripción para los otros agentes del régimen para obtener información sobre interacciones medicamentosas. Se deberá seguir la recomendación más conservadora.

Otros fármacos:

Sobre la base de los resultados de los estudios de interacciones medicamentosas, no se recomienda ningún ajuste de dosis cuando se administra Daklinza® con asunaprevir, ciclosporina, escitalopram, etinil estradiol+norgestimato, etinil estradiol+acetato de noretindrona, famotidina, metadona, midazolam, omeprazol, peginterferón alfa, ribavirina, simeprevir, sofosbuvir, tacrolimus o tenofovir.

Dosificación y Grupo Etario:

60 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimento.

Daklinza® debe administrarse en combinación con otros agentes.

Acta No. 03 de 2015

Página 25 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Regímenes recomendados para pacientes que no recibieron tratamiento previo y para no respondedores a peginterferón alfa y ribavirina:

Genotipo del virus de la hepatitis C (VHC)	Tratamiento	Duración
Genotipo 1b	DAKLINZA® y SUNVEPRA®	24 semanas
Genotipo 1 ó 4	DAKLINZA®, SUNVEPRA®, peginterferón alfa y ribavirina	24 semanas

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. 2014011660 generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2014, numeral 3.1.1.5., en el sentido de aclarar los siguientes ítems, teniendo en cuenta que los diseños de los estudios allegados, en su mayor parte son de etiqueta abierta y no aleatorizados:

1. ¿Cuáles son las subpoblaciones de pacientes que se benefician de la terapia dual y de la terapia quaid?
2. Presentar una síntesis y análisis de las respuestas de los pacientes con polimorfismos NS5A en los diferentes ensayos clínicos.

Lo anterior para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión Diciembre 2014
- Inserto versión Diciembre 2014
- Se considere como nueva entidad química al principio activo Daclatasvir

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2014, numeral 3.1.1.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de

Acta No. 03 de 2015

Página 26 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta contiene 33 mg de daclatasvir diclorhidrato equivalente a 30 mg de daclatasvir

Cada tableta contiene 66 mg de daclatasvir diclorhidrato equivalente a 60 mg de daclatasvir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Daklinza® (daclatasvir) es un inhibidor del complejo de replicación NS5A del virus de la hepatitis C (VHC) indicado como alternativo para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis), en combinación con:

- Sunvepra® (Asunaprevir) para pacientes con infección causada por el genotipo 1b del VHC. No se recomienda el uso de esta combinación en pacientes con polimorfismo N5SA dado que no hay evidencia significativa de respuesta.
- Sunvepra® (Asunaprevir), peginterferón alfa y ribavirina para pacientes con infección causada por el genotipo 1 ó 4 del VHC.

Contraindicaciones: Daklinza® (daclatasvir) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a daclatasvir o a cualquier otro componente del producto. Las contraindicaciones a otros agentes del régimen también se aplican a la terapia de combinación con daclatasvir. Daclatasvir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuya pareja mujer está embarazada. Daclatasvir está contraindicado en combinación con fármacos que son inductores potentes de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4).

Advertencias y precauciones:

Daklinza® (Daclatasvir) no debe administrarse como monoterapia. Las pacientes deben obtener un resultado negativo en la prueba de embarazo realizada antes de iniciar la terapia con peginterferón alfa y ribavirina, deben usar al menos 2 métodos anticonceptivos efectivos y deben realizarse pruebas de embarazo mensuales. Estudios de daclatasvir en animales han mostrado toxicidad materna y del desarrollo. Daklinza® no se debe usar durante el embarazo o en mujeres en edad

fértil que no usen métodos anticonceptivos. Se debe mantener el uso de métodos anticonceptivos efectivos durante 5 semanas después de completar la terapia con Daklinza®

Para mayor información ver la Información para prescribir e inserto para el paciente que se adjunta junto con este radicado

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) observadas con Daklinza® en combinación con Sunvepra® fueron cefalea y fatiga. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 15\%$) observadas con Daklinza® en combinación con Sunvepra®, peginterferón alfa y ribavirina fueron fatiga, cefalea, prurito, astenia, enfermedad tipo influenza, insomnio, anemia, erupción cutánea, alopecia, irritabilidad y náuseas.

Interacciones:

Potenciales de otros fármacos para afectar a Daklinza®:

Daclatasvir es un sustrato de CYP3A4. Por lo tanto, los inductores moderados o potentes de CYP3A4 pueden disminuir los niveles plasmáticos y el efecto terapéutico de daclatasvir. Los inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, eritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir) pueden aumentar los niveles plasmáticos de daclatasvir.

Potencial de Daklinza® para afectar a otros fármacos:

Daclatasvir es un inhibidor del transportador de glicoproteína P (P-gp), el anión orgánico que transporta el polipéptido (OATP) 1B1 y 1B3, y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La administración de Daklinza®. Puede aumentar la exposición sistémica a los productos medicinales que son sustratos de P-gp, OATP 1B1 o 1B3, o BCRP, que pueden aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. Se debe tener precaución si el producto medicinal tiene un estrecho rango terapéutico.

Interacciones medicamentosas establecidas y potencialmente significativas:

Remítase a la respectiva información sobre prescripción para los otros agentes del régimen para obtener información sobre interacciones medicamentosas. Se deberá seguir la recomendación más conservadora.

Otros fármacos:

Sobre la base de los resultados de los estudios de interacciones medicamentosas, no se recomienda ningún ajuste de dosis cuando se administra Daklinza® con asunaprevir, ciclosporina, escitalopram, etinil estradiol+norgestinato, etinil estradiol+acetato de noretindrona, famotidina, metadona, midazolam, omeprazol, peginterferón alfa, ribavirina, simeprevir, sofosbuvir, tacrolimus o tenofovir.

Dosificación y Grupo Etario:

60 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimento.

Daklinza® debe administrarse en combinación con otros agentes.

Regímenes recomendados para pacientes que no recibieron tratamiento previo y para no respondedores a peginterferón alfa y ribavirina:

Genotipo del virus de la hepatitis C (VHC)	Tratamiento	Duración
Genotipo 1b	DAKLINZA® y SUNVEPRA®	24 semanas
Genotipo 1 ó 4	DAKLINZA®, SUNVEPRA®, peginterferón alfa y ribavirina	24 semanas

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la indicación conceptuada y reenviar el documento para su evaluación.

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

La Sala recomienda en el momento de estudiar la protección tener en cuenta el literal c) del artículo 4 del Decreto 2085 de 2002.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales -

Acta No. 03 de 2015

Página 29 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.1.5. SUNVEPRA® 100mg CÁPSULAS BLANDAS

Expediente : 20079427
Radicado : 2014083210/2014115341/2014165002
Fecha : 2014/12/12
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.
Fabricante : Catalent Pharma Solutions, LLC

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de asunaprevir

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas

Indicaciones:

Sunvepra® (Asunaprevir) es un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de la Hepatitis C (VHC) indicado para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis) en combinación con:

- Daklinza® (Daclatasvir), un inhibidor del complejo de replicación NS5A para pacientes con infección causada por el genotipo 1b del VHC.
- Daklinza®, peginterferón alfa y ribavirina para pacientes con infección causada por el genotipo 1 ó 4 del VHC”

Contraindicaciones:

Sunvepra® (asunaprevir) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a asunaprevir o a cualquier otro componente del producto. Las contraindicaciones a otros agentes del régimen también se aplican a la terapia con asunaprevir. Asunaprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuya pareja mujer está embarazada. Contraindicado en pacientes con daño hepático moderado o severo o enfermedad hepática descompensada. Contraindicado en combinación con inhibidores o inductores potentes o moderados de la enzima 3A4 del citocromo P450, tioridazina (un sustrato de CYP2D6 para el cual concentraciones elevadas en plasma son asociadas con arritmias

Acta No. 03 de 2015

Página 30 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

ventriculares graves y muerte súbita) e inhibidores potentes del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 ó 2B1.

Advertencias y Precauciones:

Sunvepra® (asunaprevir) no debe administrarse como monoterapia. Las enzimas del hígado deben ser monitoreadas al menos una vez cada 2 semanas durante las primeras 12 semanas de tratamiento, y cada 4 semanas hasta la finalización del tratamiento. Las pacientes deben tener una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina, usar por lo menos 2 métodos efectivos de anticoncepción y tener pruebas de embarazo mensualmente. Sunvepra® en combinación con Daklinza® no debe usarse durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) observadas con Sunvepra® en combinación con Daklinza® fueron dolor de cabeza y fatiga. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 15\%$) observadas con Sunvepra™ en combinación con Daklinza®, peginterferón alfa y ribavirina fueron fatiga, dolor de cabeza, prurito, astenia, enfermedad similar a influenza, insomnio, anemia, erupción cutánea, alopecia, irritabilidad y náuseas.

Potencial de hepatotoxicidad:

Las elevaciones en ALT y AST fueron observadas en ensayos clínicos fase 2 y 3 de regímenes conteniendo Sunvepra. En algunos casos, las elevaciones en ALT/AST estuvieron acompañadas de disfunción hepática, con o sin pirexia o eosinofilia. Puede ocurrir daño hepático grave inducido por fármacos con regímenes que contienen Sunvepra, como fue observado en un paciente con cirrosis en la semana 6 de tratamiento en un ensayo clínico de asunaprevir y daclatasvir combinado con un inhibidor en investigación NS5B del VHC no nucleósido.

Interacciones:

Potencial de que otros medicamentos afecten a Sunvepra®

CYP3A está involucrada en la eliminación de asunaprevir. Por lo tanto, los inductores moderados o potentes de CYP3A pueden reducir los niveles plasmáticos de asunaprevir, y los inhibidores moderados o potentes de CYP3A pueden incrementar los niveles plasmáticos de asunaprevir. El OATP 1B1, y en menor medida, el 2B1 están involucrados en la distribución hepática de asunaprevir. Por consiguiente, los inhibidores del transporte

mediado por el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP, por su sigla en inglés) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de asunaprevir y reducir su efecto terapéutico al disminuir la distribución al hígado.

Potencial de que Sunvepra[®] afecte a otros medicamentos:

Asunaprevir es un inhibidor moderado de CYP2D6, un inhibidor de OATP 1B1/1B3 y del transporte mediado por el transportador de glicoproteína P (P-gp), y un inductor débil de CYP3A. Se debe tener precaución al administrar Sunvepra[®] con sustratos de estas enzimas o transportadores, y realizar un monitoreo clínico estrecho de los resultados terapéuticos deseados y las reacciones adversas.

Interacciones medicamentosas establecidas y potencialmente significativas:

Se debe consultar los datos sobre interacciones medicamentosas en la respectiva información sobre prescripción de los otros agentes contenidos en el régimen. Se debe seguir la recomendación más conservadora.

Otros medicamentos:

Sobre la base de los resultados de los estudios de interacciones medicamentosas, no se recomienda ajustar la dosis cuando se administra Sunvepra[®] con daclatasvir, escitalopram, buprenorfina/naloxona, metadona, peginterferón alfa, ribavirina, sertralina, cafeína y otros sustratos de CYP1A2, losartan y otros sustratos de CYP2C9, u omeprazol y otros sustratos de CYP2C19.

No se prevé interacción clínicamente importante para asunaprevir ni para los siguientes medicamentos concomitantes: inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTR, como tenofovir o lamivudina), rilpivirina, raltegravir, dolutegravir, enfuvirtida, maraviroc, azitromicina, warfarina, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) (como sildenafil), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (como enalapril), amiodarona, disopiramida, quinidina, famoridina o antiácidos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Sunvepra[®] es de 100mg por vía oral, dos veces al día, con o sin alimentos. Sunvepra[®] se debe administrar en combinación con Daklinza[®] o con Daklinza[®], peginterferón alfa y ribavirina.

En la siguiente tabla se muestran los regímenes recomendados y la duración del tratamiento:

Acta No. 03 de 2015

Página 32 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Genotipo del VHC ^a	Tratamiento	Duración
Genotipo 1b	SUNVEPRA [®] y DAKLINZA [®]	24 semanas
Genotipo 1 ó 4	SUNVEPRA [®] , DAKLINZA [®] , peginterferón alfa y ribavirina	24 semanas

^a Sin tratamiento previo o con fracaso a tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina.

Daño renal:

Para pacientes con daño renal severo [depuración de creatinina (CrCl) menor a 30 mL/min] que no están recibiendo hemodiálisis, la dosis recomendada de Sunvepra es 100 mg una vez al día. No se requiere ajuste de la dosis de Sunvepra para la mayoría de pacientes con daño renal incluyendo aquellos que reciben hemodiálisis o aquellos con daño renal leve o moderado (CrCl 30 mL/min or mayor).

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. 2014010939 generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2014, numeral 3.1.1.6., en el sentido de aclarar los siguientes ítems, teniendo en cuenta que los diseños de los estudios allegados, en su mayor parte son de etiqueta abierta y no aleatorizados:

1. ¿Cuáles son las subpoblaciones de pacientes que se benefician de la terapia dual y de la terapia quaid?
2. Presentar una síntesis y análisis de las respuestas de los pacientes con polimorfismos NS5A en los diferentes ensayos clínicos.

Lo anterior para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión Nov. 2014
- Inserto versión Nov. 2014
- Considere como nueva entidad química al principio activo asunaprevir

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2014, numeral 3.1.1.5., 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 cápsula contiene 100 mg de asunaprevir

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas

Indicaciones:

Sunvepra® (Asunaprevir) es un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de la Hepatitis C (VHC) indicado como alternativo para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis) en combinación con:

- Daklinza® (Daclatasvir), para pacientes con infección causada por el genotipo 1b del VHC. No se recomienda el uso de esta combinación en pacientes con polimorfismo N5SA dado que no hay evidencia significativa de respuesta.
- Daklinza®, peginterferón alfa y ribavirina para pacientes con infección causada por el genotipo 1 ó 4 del VHC.

Contraindicaciones:

Sunvepra® (asunaprevir) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a asunaprevir o a cualquier otro componente del producto. Las contraindicaciones a otros agentes del régimen también se aplican a la terapia con asunaprevir. Asunaprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuya pareja mujer está embarazada. Contraindicado en pacientes con daño hepático moderado o severo o enfermedad hepática descompensada. Contraindicado en combinación con inhibidores o inductores potentes o moderados de la enzima 3A4 del citocromo P450, tioridazina (un sustrato de CYP2D6 para el cual concentraciones elevadas en plasma son asociadas con arritmias ventriculares graves y muerte súbita) e inhibidores potentes del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 ó 2B1.

Advertencias y Precauciones:

Acta No. 03 de 2015

Página 34 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Sunvepra[®] (asunaprevir) no debe administrarse como monoterapia. Las enzimas del hígado deben ser monitoreadas al menos una vez cada 2 semanas durante las primeras 12 semanas de tratamiento, y cada 4 semanas hasta la finalización del tratamiento. Las pacientes deben tener una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina, usar por lo menos 2 métodos efectivos de anticoncepción y tener pruebas de embarazo mensualmente. Sunvepra[®] en combinación con Daklinza[®] no debe usarse durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) observadas con Sunvepra[®] en combinación con Daklinza[®] fueron dolor de cabeza y fatiga. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 15\%$) observadas con Sunvepra[™] en combinación con Daklinza[®], peginterferón alfa y ribavirina fueron fatiga, dolor de cabeza, prurito, astenia, enfermedad similar a influenza, insomnio, anemia, erupción cutánea, alopecia, irritabilidad y náuseas.

Potencial de hepatotoxicidad:

Las elevaciones en ALT y AST fueron observadas en ensayos clínicos fase 2 y 3 de regímenes conteniendo Sunvepra. En algunos casos, las elevaciones en ALT/AST estuvieron acompañadas de disfunción hepática, con o sin pirexia o eosinofilia. Puede ocurrir daño hepático grave inducido por fármacos con regímenes que contienen Sunvepra, como fue observado en un paciente con cirrosis en la semana 6 de tratamiento en un ensayo clínico de asunaprevir y daclatasvir combinado con un inhibidor en investigación NS5B del VHC no nucleósido.

Interacciones:

Potencial de que otros medicamentos afecten a Sunvepra[®]

CYP3A está involucrada en la eliminación de asunaprevir. Por lo tanto, los inductores moderados o potentes de CYP3A pueden reducir los niveles plasmáticos de asunaprevir, y los inhibidores moderados o potentes de CYP3A pueden incrementar los niveles plasmáticos de asunaprevir. El OATP 1B1, y en menor medida, el 2B1 están involucrados en la distribución hepática de asunaprevir. Por consiguiente, los inhibidores del transporte mediado por el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP, por su sigla en inglés)

pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de asunaprevir y reducir su efecto terapéutico al disminuir la distribución al hígado.

Potencial de que Sunvepra® afecte a otros medicamentos:

Asunaprevir es un inhibidor moderado de CYP2D6, un inhibidor de OATP 1B1/1B3 y del transporte mediado por el transportador de glicoproteína P (P-gp), y un inductor débil de CYP3A. Se debe tener precaución al administrar Sunvepra® con sustratos de estas enzimas o transportadores, y realizar un monitoreo clínico estrecho de los resultados terapéuticos deseados y las reacciones adversas.

Interacciones medicamentosas establecidas y potencialmente significativas:
Se debe consultar los datos sobre interacciones medicamentosas en la respectiva información sobre prescripción de los otros agentes contenidos en el régimen. Se debe seguir la recomendación más conservadora.

Otros medicamentos:

Sobre la base de los resultados de los estudios de interacciones medicamentosas, no se recomienda ajustar la dosis cuando se administra Sunvepra® con daclatasvir, escitalopram, buprenorfina/naloxona, metadona, peginterferón alfa, ribavirina, sertralina, cafeína y otros sustratos de CYP1A2, losartan y otros sustratos de CYP2C9, u omeprazol y otros sustratos de CYP2C19.

No se prevé interacción clínicamente importante para asunaprevir ni para los siguientes medicamentos concomitantes: inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTR, como tenofovir o lamivudina), rilpivirina, raltegravir, dolutegravir, enfuvirtida, maraviroc, azitromicina, warfarina, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) (como sildenafil), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (como enalapril), amiodarona, disopiramida, quinidina, famoridina o antiácidos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Sunvepra® es de 100mg por vía oral, dos veces al día, con o sin alimentos. Sunvepra® se debe administrar en combinación con Daklinza® o con Daklinza®, peginterferón alfa y ribavirina.

En la siguiente tabla se muestran los regímenes recomendados y la duración del tratamiento:

Genotipo del VHC ^a	Tratamiento	Duración
Genotipo 1b	SUNVEPRA® y DAKLINZA®	24 semanas
Genotipo 1 ó 4	SUNVEPRA®, DAKLINZA®, peginterferón alfa y ribavirina	24 semanas

^a Sin tratamiento previo o con fracaso a tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina.

Daño renal:

Para pacientes con daño renal severo [depuración de creatinina (CrCl) menor a 30 mL/min] que no están recibiendo hemodiálisis, la dosis recomendada de Sunvepra es 100 mg una vez al día. No se requiere ajuste de la dosis de Sunvepra para la mayoría de pacientes con daño renal incluyendo aquellos que reciben hemodiálisis o aquellos con daño renal leve o moderado (CrCl 30 mL/min or mayor).

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la indicación conceptuada.

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

La Sala recomienda en el momento de estudiar la protección tener en cuenta el literal c) del artículo 4 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. POMALYST

Expediente : 20086750
Radicado : 2014163559

Acta No. 03 de 2015

Página 37 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/12/11
Interesado : Tecnofarma S.A
Fabricante : Celgene International Sarl

Composición: Cada cápsula contiene 1mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg

Forma farmacéutica: Cápsula contiene 1mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg de pomalidomida

Indicaciones: Pomalyst en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Contraindicaciones: Embarazo.

Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.

Pacientes varones incapaces de seguir o cumplir las medidas anticonceptivas requeridas.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias: Teratogenicidad

Pomalidomida no debe tomarse durante el embarazo ya que es esperable un efecto teratogénico. Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un teratógeno conocido en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis.

Todas las pacientes deben cumplir las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

Criterios para definir a las mujeres que no tienen capacidad de gestación

Se considera que una paciente o la pareja de un paciente varón no tiene capacidad de gestación si cumple por lo menos uno de los siguientes criterios:

Edad ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 2 años*.

Acta No. 03 de 2015

Página 38 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.

Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

*La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta la capacidad de gestación.

Asesoramiento

En mujeres con capacidad de gestación, pomalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las condiciones que se indican a continuación:

Comprende el riesgo teratogénico esperado para el feto.

Comprende la necesidad de utilizar dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y 4 semanas después de finalizarlo.

Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.

Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.

Comprende la necesidad de comenzar a utilizar métodos anticonceptivos tan pronto como se le dispense pomalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.

Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada 4 semanas, excepto en el caso de que se halla sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada.

Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de pomalidomida.

El médico prescriptor debe comprobar que, en el caso de las mujeres con capacidad de gestación:

La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo, incluida la confirmación de que tiene un nivel de comprensión adecuado.

Acta No. 03 de 2015

Página 39 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

En el caso de pacientes varones que toman pomalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

Comprende el riesgo teratogénico esperado si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.

Comprende la necesidad del uso de preservativos si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación que no utiliza métodos anticonceptivos eficaces, durante el tratamiento y durante los 7 días posteriores a la interrupción de la dosis y/o el cese del tratamiento. Los varones vasectomizados deben utilizar preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada ya que la pomalidomida puede estar presente en el semen aún en ausencia de espermatozoides.

Comprende que si su pareja se queda embarazada mientras él está tomando pomalidomida o durante los 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento con pomalidomida, debe informar inmediatamente a su médico y es recomendable derivar a su pareja a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de gestación deben usar dos (2) métodos anticonceptivos eficaces desde 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después del tratamiento con pomalidomida, e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente. Si la paciente no utiliza dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, debe ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

Dispositivo intrauterino (DIU)

Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel

Sistemas “depot” de liberación de acetato de medroxiprogesterona

Ligadura de trompas

Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos

Inhibidores de la ovulación que contienen progestágeno solo (p. ej. desogestrel)

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con mieloma múltiple que toman pomalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, debe cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona.

Los dispositivos intrauterinos y los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos.

La colocación de dispositivos intrauterinos de liberación de cobre no está recomendada, debido al potencial riesgo de infección en el momento de su colocación y a la pérdida de sangre menstrual, que pueden suponer un peligro para las pacientes con neutropenia grave o trombocitopenia grave.

Pruebas de embarazo

Las mujeres con capacidad de gestación deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 50 mUI/ml bajo supervisión médica y conforme a la práctica habitual, tal como se explica a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con capacidad de gestación que practican una abstinencia sexual absoluta y continua. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. Pomalidomida se debe dispensar a las mujeres con capacidad de gestación en un plazo de siete días tras la prescripción.

Antes de iniciar el tratamiento

Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de prescribir pomalidomida o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor, siempre que la paciente haya estado usando dos (2) métodos anticonceptivos eficaces durante al menos 4 semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con pomalidomida.

Acta No. 03 de 2015

Página 41 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Seguimiento y finalización del tratamiento:

Se debe repetir cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica, y realizar otra 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de que la paciente se halla sometido a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se prescriba el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor.

Varones:

Pomalidomida está presente en el semen humano durante el tratamiento. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación potencialmente prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida, incluyendo a aquellos que se hayan sometido a una vasectomía, deben usar preservativos durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 7 días después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

Los pacientes varones no deben donar semen o espermatozoides durante el tratamiento (periodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de 7 días después de la suspensión del tratamiento con pomalidomida.

Precauciones adicionales:

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al final del tratamiento.

Los pacientes no deben donar sangre, semen o espermatozoides durante el tratamiento (periodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de 7 días después de la suspensión del tratamiento con pomalidomida.

Material educativo, restricciones de prescripción y dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a pomalidomida, el Titular de la Autorización de Comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de pomalidomida y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe informar a la paciente acerca del riesgo teratogénico esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo

así como proporcionar a la paciente un folleto informativo adecuado, una tarjeta de paciente y/o una herramienta equivalente conforme al sistema nacional implementado de tarjeta del paciente. Se ha implementado un sistema de distribución nacional controlado. El sistema de distribución controlada incluye el uso de una tarjeta del paciente y/o un herramienta equivalente para el control de la prescripción y/o dispensación, así como la recogida de datos detallados en relación con la indicación terapéutica, para monitorizar el uso en una indicación no autorizada dentro del territorio nacional. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. La dispensación de pomalidomida en mujeres con capacidad de gestación debe hacerse dentro de los 7 días de prescripción y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo supervisada por un médico. Las prescripciones a mujeres con capacidad de gestación deben tener una cantidad máxima de una (1) caja/frasco y las prescripciones para el resto de pacientes pueden tener una cantidad máxima de dos (2) cajas/frascos.

Eventos hematológicos

La reacción adversa hematológica de Grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario fue la neutropenia, seguido de anemia y trombocitopenia. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de posibles reacciones adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Los médicos deben estar atentos a los signos de hemorragia en los pacientes, incluyendo epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante conocida por aumentar el riesgo de sangrado. Debe efectuarse a los pacientes un hemograma completo semanal en el momento basal, durante las primeras 8 semanas y después mensualmente. Puede ser necesaria una modificación de la dosis. Los pacientes pueden requerir el uso de hemoderivados y/o factores de crecimiento.

Eventos tromboembólicos

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y eventos tromboticos arteriales en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente monitorizados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico o edema de las extremidades. Es recomendable el uso de terapia anticoagulante (si no está contraindicada), como el ácido acetilsalicílico, warfarina, heparina o clopidogrel,

especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. Después de una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo subyacentes del paciente individual, se debe tomar una decisión respecto al uso de medidas profilácticas. En los estudios clínicos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico profiláctico o terapia antitrombótica alternativa. El uso de agentes eritropoyéticos conlleva un riesgo de eventos trombóticos incluyendo tromboembolismo. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los agentes eritropoyéticos así como otros agentes que puedan aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Neuropatía periférica

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con neuropatía periférica en curso de Grado ≥ 2 . Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.

Disfunción cardíaca significativa

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con una disfunción cardíaca significativa (insuficiencia cardíaca congestiva [Clase III o IV de la NY Heart Association]; infarto de miocardio dentro de los 12 meses desde el inicio del estudio; angina de pecho inestable o mal controlada). Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.

Síndrome de lisis tumoral

Puede producirse un síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias en pacientes en tratamiento con pomalidomida. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran segundas neoplasias malignas primarias e instaurar el tratamiento indicado.

Reacciones alérgicas

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves asociadas a talidomida o lenalidomida. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y no deben tomar pomalidomida.

Mareo y confusión

Acta No. 03 de 2015

Página 44 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se han notificado mareo y estados de confusión con pomalidomida. Los pacientes deben evitar las situaciones en que el mareo o la confusión puedan representar un problema y no tomar otros medicamentos que puedan causar mareo o confusión sin solicitar antes consejo médico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pomalyst sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, disminución del nivel de conciencia, confusión y mareo relacionados con el uso de pomalidomida. Si notan estos efectos, se debe advertir a los pacientes de que no deben conducir automóviles, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad peligrosa durante su tratamiento con pomalidomida.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos han sido los trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia (45,7 %), neutropenia (45,3 %) y trombocitopenia (27 %); trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración, incluyendo fatiga (28,3 %), pirexia (21 %) y edema periférico (13 %); e infecciones e infestaciones incluyendo neumonía (10,7 %). Las reacciones adversas relacionadas con neuropatía periférica fueron notificadas en el 12,3 % de los pacientes y las reacciones adversas de embolismo o tromboembolismo venoso fueron notificadas en el 3,3 % de los pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes estaban relacionadas con trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo neutropenia (41,7 %), anemia (27 %) y trombocitopenia (20,7 %); infecciones e infestaciones, incluyendo neumonía (9 %); y trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración, incluyendo fatiga (4,7 %), pirexia (3 %) y edema periférico (1,3 %). La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la neumonía (9,3 %). Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen neutropenia febril (4,0 %), neutropenia (2,0 %), trombocitopenia (1,7 %) y reacciones adversas de TEV (1,7 %).

Se observó que las reacciones adversas tendían a ocurrir con mayor frecuencia dentro de los primeros 2 ciclos de tratamiento con pomalidomida.

Lista tabulada de reacciones adversas

En el estudio aleatorizado CC-4047-MM-003, un total de 302 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario fueron tratados con 4 mg de pomalidomida administrada

una vez al día durante 21 días en cada ciclo de 28 días, en combinación con una dosis baja semanal de dexametasona.

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con pomalidomida y dexametasona se incluyen a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y la frecuencia (SOC por sus siglas en inglés) para todas las reacciones adversas y para las reacciones adversas de Grado 3 o 4.

Las frecuencias de las reacciones adversas son las notificadas en el grupo de pomalidomida más dexametasona del estudio CC-4047-MM-003 (n=302). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de SOC (por sus siglas en inglés) y de frecuencia. Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Neumonía Frecuentes Sepsis neutropénica Bronconeumonía Bronquitis Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis	Frecuentes Sepsis neutropénica Neumonía Bronconeumonía Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Poco frecuentes Bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia Frecuentes Neutropenia febril	Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Anemia Frecuentes Neutropenia febril Leucopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito Frecuentes Hiperpotasemia Hiponatremia	Frecuentes Hiperpotasemia Hiponatremia Poco frecuentes Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Estado de confusión	Frecuentes Estado de confusión

Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Disminución del nivel de conciencia Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor	Frecuentes Disminución del nivel de conciencia Poco frecuentes Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Vértigo	Frecuentes Vértigo
Trastornos cardíacos	Frecuentes Trombosis venosa profunda	Poco frecuentes Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea Tos Frecuentes Embolia pulmonar	Frecuentes Disnea Poco frecuentes Embolia pulmonar Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea Náuseas Estreñimiento Frecuentes Vómitos	Frecuentes Diarrea Vómitos Estreñimiento Poco frecuentes Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes Hiperbilirrubinemia	Poco frecuentes Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Erupción Prurito	Frecuentes Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Dolor óseo Espasmos musculares	Frecuentes Dolor óseo Poco frecuentes Espasmos musculares

Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes Insuficiencia renal Retención urinaria	Frecuentes Insuficiencia renal Poco frecuentes Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes Dolor pélvico	Frecuentes Dolor pélvico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico	Frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico
Exploraciones complementarias	Frecuentes Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa	Frecuentes Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis. Si se toma pomalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en los seres humanos.

Neutropenia y trombocitopenia

El 45,3 % de los pacientes que recibieron pomalidomida más dosis bajas de dexametasona (Pom + LD-Dex) experimentó neutropenia, frente al 19,5 % de los pacientes que recibieron dosis altas de dexametasona (HD-Dex). La neutropenia fue de grado 3 o 4 en un 41,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex frente al 14,8 % de los que recibieron HD-Dex. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex, la neutropenia fue grave en una minoría (2,0 % de los pacientes), no tuvo como consecuencia la suspensión del tratamiento, y se asoció con la interrupción del tratamiento en un 21,0 % de los pacientes y con una reducción de la dosis en un 7,7 % de los pacientes.

El 6,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentó neutropenia febril (NF), frente a ninguno de aquellos que recibieron HD-Dex. Todos los casos fueron notificados como de grado 3 o 4. La NF fue notificada como grave en un 4,0 % de los pacientes. Asimismo, la NF se asoció con una interrupción de la dosis en un 3,7 % de los pacientes, con una reducción de la dosis en un 1,3 % de los pacientes y con ningún caso de suspensión del tratamiento.

El 27,0 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentó trombocitopenia frente a un 26,8 % de los pacientes que recibieron HD-Dex. La trombocitopenia fue de grado 3 o 4 en un 20,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex frente a un 24,2 % de los que recibieron HD-Dex. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex, la trombocitopenia fue grave en un 1,7 % de los pacientes, conllevó una reducción de la dosis en un 6,3 % de los pacientes, una interrupción de la dosis en un 8 % de los pacientes y la suspensión del tratamiento en un 0,7 % de los pacientes.

Infección

La infección fue la toxicidad no hematológica más frecuente, con una incidencia del 55,0 % en los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex frente al 48,3 % en los pacientes que recibieron HD-Dex. Aproximadamente la mitad de dichas infecciones fueron de grado 3 o 4; un 24,0 % en los pacientes tratados con Pom + LD-Dex y un 22,8 % en los pacientes tratados con HD-Dex.

Entre los pacientes tratados con Pom + LD-Dex las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron la neumonía y la infección del tracto respiratorio superior (en un 10,7 % y un 9,3 % de los pacientes, respectivamente); con un 24,3 % de las infecciones notificadas clasificadas como graves o mortales (grado 5) en el 2,7 % de los pacientes tratados. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex las infecciones conllevaron la suspensión de la dosis en un 2,0 % de los pacientes, la interrupción del tratamiento en un 14,3 % de los pacientes y la reducción de la dosis en un 1,3 % de los pacientes.

Eventos tromboembólicos

El 3,3 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex y un 2,0 % de los pacientes que recibieron HD-Dex experimentaron un embolismo o tromboembolismo venoso. El 1,3 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentó reacciones de grado 3 o 4 frente a ningún caso entre los pacientes que recibieron HD-Dex. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex, el TEV se notificó como grave en el 1,7 %, no se notificó ninguna reacción adversa mortal en los estudios clínicos y el TEV no se asoció con suspensión de la dosis.

La profilaxis con ácido acetilsalicílico (y otros anticoagulantes en pacientes de alto riesgo) fue obligatoria para todos los pacientes participantes en los estudios clínicos. Se recomienda terapia anticoagulante (a no ser que esté contraindicada).

Neuropatía periférica

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con neuropatía periférica en curso de grado ≥ 2 . El 12,3 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentaron una neuropatía periférica, la mayoría de grado 1 o 2, frente a un 10,7 % de los pacientes que recibieron HD-Dex. El 1,0 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentó reacciones de grado 3 o 4 frente al 1,3 % de los pacientes que recibieron HD-Dex. En los estudios clínicos, ninguna de las neuropatías periféricas se notificó como grave en los pacientes tratados con Pom + LD-Dex y la neuropatía periférica condujo a la suspensión de la dosis en un 0,3 % de los pacientes.

La mediana del tiempo hasta la aparición de la neuropatía fue de 2,1 semanas, con una variación de 0,1 a 48,3 semanas. La mediana del tiempo hasta la aparición fue inferior en los pacientes que recibieron HD-Dex comparado con los pacientes tratados con Pom+LD-Dex (1,3 semanas frente a 2,1 semanas).

La mediana del tiempo hasta la desaparición de los síntomas fue de 22,4 semanas en los pacientes que recibieron Pom+LD-Dex y de 13,6 semanas en los pacientes que recibieron HD-Dex. El límite inferior del intervalo de confianza del 95 % fue de 5,3 semanas en los pacientes tratados con Pom+LD-Dex y de 2,0 semanas en los pacientes que recibieron HD-Dex.

Notificación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

Efecto de Pomalyst sobre otros medicamentos

No se espera que pomalidomida pueda causar interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente relevantes debido a la inhibición o inducción de la isoenzima P450, o inhibición de transportadores cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas enzimas o transportadores. No se ha evaluado clínicamente el potencial de estas interacciones medicamentosas, incluyendo el posible

impacto de pomalidomida en la farmacocinética de los anticonceptivos orales combinados.

Efecto de otros medicamentos sobre Pomalyst

Pomalidomida se metaboliza parcialmente por CYP1A2 y CYP3A4/5. También es un sustrato de la glicoproteína P. La administración concomitante de pomalidomida con ketoconazol, inhibidor potente del CYP3A4/5 y de la Gp-P, o con el inductor potente del CYP3A4/5, carbamazepina, no demostró ningún efecto clínicamente relevante a la exposición a pomalidomida. La administración concomitante de pomalidomida con el inhibidor potente del CYP1A2 fluvoxamina en presencia de ketoconazol, incrementó la exposición a pomalidomida en un 104 %, con un intervalo de confianza del 90 % [del 88 % al 122 %], frente a pomalidomida más ketoconazol. Se debe vigilar de cerca a los pacientes por la aparición de reacciones adversas, si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida.

Dexametasona

La administración concomitante de múltiples dosis de hasta 4 mg de pomalidomida con dexametasona de 20 mg a 40 mg (un inductor leve a moderado de varias enzimas CYP, incluido el CYP3A) en pacientes con mieloma múltiple no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de pomalidomida frente a pomalidomida administrada sola.

Se desconoce el efecto de dexametasona sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos en varones y mujeres

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar dos (2) métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con pomalidomida se queda embarazada, se debe suspender el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma pomalidomida y su pareja se queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 7 días después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

Embarazo

Se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en humanos. Pomalidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones para la prevención del embarazo.

Lactancia

Se desconoce si pomalidomida se excreta en la leche materna. Se detectó la presencia de pomalidomida en la leche de ratas que estaban siendo amamantadas tras administrar el medicamento a la madre. Debido a las posibles reacciones adversas en lactantes asociadas a pomalidomida, se debe decidir si es necesario suspender la lactancia o suspender el tratamiento tras considerar la importancia del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se sabe que pomalidomida tiene un efecto negativo sobre la fertilidad y que es teratogénica en los animales. Tras su administración a conejas embarazadas, pomalidomida atravesó la placenta y se detectó en la sangre fetal.

Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad:

Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas

La administración crónica de pomalidomida en ratas en dosis de 50, 250 y 1000 mg/kg/día durante 6 meses fue bien tolerada. No se detectó ningún efecto adverso hasta los 1000 mg/kg/día (una tasa de exposición 175 veces más elevada que la dosis clínica de 4 mg).

Se evaluó pomalidomida en monos en estudios de dosis repetidas de hasta 9 meses de duración. En estos estudios, los monos mostraron una mayor sensibilidad a los efectos de pomalidomida que las ratas. Las toxicidades primarias observadas en monos estuvieron relacionadas con los sistemas hematopoyético/linforreticular. En el estudio de 9 meses en monos con dosis de 0,05, 0,1 y 1 mg/kg/día se observó morbilidad y eutanasia temprana de 6 animales a dosis de 1 mg/kg/día que fueron atribuidas a los efectos inmunosupresores (infección por estafilococos, reducción de los linfocitos en sangre periférica, inflamación crónica del intestino grueso, reducción histológica de los linfocitos e hipocelularidad de la médula ósea) a exposiciones elevadas de pomalidomida (15 veces la tasa de exposición comparada con una dosis clínica de 4 mg). Dichos efectos inmunosupresores provocaron la eutanasia temprana de 4 monos debido a su mal estado de salud (heces líquidas, inapetencia, ingesta de alimentos reducida y pérdida de peso); la evaluación histopatológica de estos animales demostró inflamación crónica del

intestino grueso y atrofia vellosa del intestino delgado. Se observó infección por estafilococos en 4 monos; 3 de éstos respondieron al tratamiento con antibióticos y uno murió sin tratamiento. Además, resultados consistentes con la leucemia mielógena aguda llevaron a la eutanasia de un mono; las observaciones clínicas y la patología clínica y/o alteraciones de la médula ósea observadas en este animal eran consistentes con inmunosupresión. La proliferación mínima o leve en los conductos biliares con incrementos asociados de la ALP y de la GGT también se observaron a dosis de 1 mg/kg/día. La evaluación de los animales recuperados indicó que todos los resultados relacionados con el tratamiento eran reversibles a las 8 semanas del cese de la administración, excepto la proliferación de los conductos biliares intrahepáticos observada en 1 animal en el grupo de 1 mg/kg/día. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 0,1 mg/kg/día (una tasa de exposición relativa de 0,5 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg).

Genotoxicidad/carcinogenicidad

Pomalidomida no resultó mutagénica en los ensayos de mutaciones bacterianas y de los mamíferos, y no indujo aberraciones cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica en humanos así como tampoco a la formación de micronúcleos en eritrocitos policromáticos en la médula ósea de ratas a las que les fueron administradas dosis de hasta 2000 mg/kg/día. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administró pomalidomida a los machos y las hembras a dosis de 25, 250 y 1000 mg/kg/día. El examen uterino en el día de gestación 13 mostró una reducción de la cantidad media de embriones viables y un aumento en la pérdida post-implantación con todos los niveles de dosis. Por consiguiente, el NOAEL en estos eventos observados fue <25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 39960 ng·h/ml (nanogramo por hora/mililitros) para la dosis más baja evaluada y una tasa de exposición 99 veces relativa a la dosis clínica de 4 mg). Cuando los machos tratados en este estudio fueron apareados con hembras no tratadas, todos los parámetros uterinos fueron comparables a los controles. Según estos resultados, los efectos observados fueron atribuidos al tratamiento de las hembras.

Desarrollo embriofetal

Pomalidomida resultó ser teratógena en ratas y conejos cuando se administró durante el periodo de mayor organogénesis. En el estudio de toxicidad sobre el desarrollo embriofetal de la rata, se observaron malformaciones relacionadas con la ausencia de vejiga urinaria, ausencia de la glándula tiroidea, así como la fusión y la desalineación de los elementos vertebrales torácicos y lumbares (arcos centrales y/o neurales) a todos los niveles de dosis (25, 50 y 1000 mg/kg/día).

En este estudio no se observó toxicidad materna. Por ello, el NOAEL materno fue de 1000 mg/kg/día, y el NOAEL para la toxicidad de desarrollo fue <25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 34340 ng·h/ml en el día de gestación 17 para la dosis más baja evaluada y la tasa de exposición fue de 85 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg). En conejos, pomalidomida a dosis entre los 10 y 250 mg/kg/día produjo malformaciones en el desarrollo embriofetal. Se observaron aumentos de las anomalías cardíacas a todas las dosis con aumentos significativos a 250 mg/kg/día. A dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día se registró un ligero aumento de la pérdida post-implantación y un ligero descenso en el peso del feto. A dosis de 250 mg/kg/día, las malformaciones fetales incluyeron anomalías en las extremidades anteriores y posteriores dobladas y/o giradas, ausencia de dígito o dígito libre) y malformaciones esqueléticas asociadas (metacarpiano no osificado, metacarpiano y falange no alineados, ausencia de dígito, falange no osificada y tibia corta no osificada o doblada); dilatación moderada de los ventrículos laterales del cerebro; ubicación anormal de la arteria subclavia derecha; ausencia de los lóbulos intermedios pulmonares; par de riñones desplazados hacia abajo; morfología hepática alterada; ausencia de osificación de la pelvis u osificación incompleta; aumento medio de las costillas torácicas supernumerarias y reducción media de los tarsales osificados. Además, se observó una ligera reducción en el incremento del peso materno, una reducción significativa de los triglicéridos, y una reducción significativa del peso absoluto y relativo del bazo a dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día. El NOAEL materno fue de 10 mg/kg/día y el NOAEL del desarrollo fue de <10 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 418 ng·h/ml en el día de gestación 19 para la dosis más baja evaluada, similar a la obtenida con una dosis clínica de 4 mg).

Vía de administración: Oral

Dosificación: La dosis inicial recomendada es de 4 mg de Pomalyst una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

El tratamiento debe suspenderse si existe evidencia de progresión de la enfermedad.

Grupo Etario: Pacientes mayores de 45 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica como nueva entidad química
- Declarar el principio activo como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002
- Inserto con radicado numero 2014163559
- Información para prescribir con radicado numero 2014163559

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 dificulto el estudio para ésta sesión.

3.1.1.7. SEDOXIL I

Expediente : 20079767
Radicado : 2014087387 / 2014165812
Fecha : 2014/12/15
Interesado : Euroetika Ltda.
Fabricante : BIAL- Portela & C^a, S.A.

Composición: Cada comprimido contiene mexazolam 1 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos

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

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

Precauciones:

- Dependencia:

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

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

- Rebote de ansiedad:

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

- Duración del tratamiento:

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

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

- Amnesia:

Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. Esto ocurre con más frecuencia horas después de la ingesta del producto y así, para disminuir el riesgo, los

pacientes deben asegurar la posibilidad de tener un período ininterrumpido de sueño de 7-8 horas.

- Reacciones paradójicas y psiquiátricas:

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

- Grupos específicos de pacientes:

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

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

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

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

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

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

Con el mexazolam se han descrito con una frecuencia inferior al 0,1%: alteraciones de los movimientos linguales, hipotensión, sensación de cabeza vacía, náuseas, vómitos, anorexia, malestar gástrico, dolor gástrico, dolor abdominal, diarrea, síntomas de hipersensibilidad (por ejemplo erupciones cutáneas), disminución de la libido, elevación de la fosfatasa alcalina, anemia y leucopenia. Infrecuentemente (0,1 - 5%) se han

comunicado somnolencia, vértigo, mareo, cefaleas, ataxia, sequedad de boca, debilidad, elevación del aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y elevación de la gama-glutamiltanspeptidasa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En los animales de experimentación se han observado las siguientes interacciones: Fármacos que potenciaron el efecto del mexazolam: Cloropromazina, haloperidol,

Acta No. 03 de 2015

Página 58 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

diazepam, ciproheptadina, aminopirina, fenobarbital, etanol, sulpiride, tricloretiazida y alfa-metildopa. Fármacos que antagonizaron el efecto del mexazolam: Imipramina, amitriptilina y clorfeniramina. Fármacos que no han mostrado interacción con el mexazolam: difenilhidatoína, escopolamina butilbromido, gerfanato, propranolol y pindolol.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de Sedoxil debe ser individualizada según la gravedad de los síntomas y la edad del paciente.

Adultos: en media 1,0 a 3,0 mg al día, preferentemente repartidos en 3 tomas.

Ancianos: no sobrepasar la dosis de 1,5 mg al día.

Niños: Sedoxil no se destina a uso pediátrico

Vía de Administración: Vía 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 concepto emitido en el Acta No. 18 del 2014, numeral 3.1.1.9, con el fin continuar con la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2014, numeral 3.1.1.9., 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 comprimido contiene mexazolam 1 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos

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

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

Precauciones:

- **Dependencia:**

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

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

- **Rebote de ansiedad:**

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

- **Duración del tratamiento:**

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

minimizando así la ansiedad si dichos síntomas se presentaran mientras se procede a la retirada del fármaco.

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

- **Amnesia:**

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

- **Reacciones paradójicas y psiquiátricas:**

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

- **Grupos específicos de pacientes:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de Sedoxil debe ser individualizada según la gravedad de los síntomas y la edad del paciente.

Adultos: en media 1,0 a 3,0 mg al día, preferentemente repartidos en 3 tomas.

Ancianos: no sobrepasar la dosis de 1,5 mg al día.

Niños: Sedoxil no se destina a uso pediátrico

Vía de Administración: Vía oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.17.2.0.N10

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.

3.1.1.8. TEK CIS 2-50GBQ GENERADOR RADIOFARMACÉUTICO

Expediente : 20071278
Radicado : 2014168576
Fecha : 17/12/2014
Interesado : Quirúrgicos LTDA.
Fabricante : Cisbio International.

Composición: Cada contenedor contiene molibdeno (99M0)/ tecnecio (99TC) equivalente a 99TC entre 2 A 50 GBQ en la fecha de calibración.

Forma farmacéutica: Solución.

Presentación comercial: Contenedor blindado en plomo, con actividad entre de 2 A 50 GBQ.

Indicaciones: El eluido proveniente del generador (disolución inyectable de pertecnato de sodio 99 mtc) puede utilizarse ya sea como reactivo para el radiomarcage de varios compuestos de transporte suministrados como equipos reactivos o bien administrarse directamente in vivo, por vía intravenosa y como ayuda de diagnostico en: gammagrafía de tiroides, gammagrafía de las glándulas salivares, localización de mucosa gástrica ectópica: divertículo de meckel, gammagrafía de cerebro, radiomarcage de los glóbulos rojos con tecnecio-99 m, gammagrafía cardiaca y vascular, captación de imágenes de perfusión de órganos o anomalías vasculares, diagnostico y localización de sangrado gastrointestinal oculto, gammagrafía del conducto lagrimal.

Contraindicaciones: Ninguna Conocida

Precauciones y advertencias: Ninguna conocida. Los productos radio farmacéuticos solo pueden ser manipulados por personal calificado y capacitado en medicina nuclear.

Reacciones adversas: Ninguna conocida.

Vía de administración: Intravenosa.

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

Acta No. 03 de 2015

Página 64 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Aprobación de la evaluación farmacológica.
- Aprobación de la nueva presentación comercial.
- Aprobación del inserto radicado bajo No. 2014168576

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 contenedor contiene molibdeno (99M0)/ tecnecio (99TC) equivalente a 99TC entre 2 A 50 GBQ en la fecha de calibración.

Forma farmacéutica: Solución.

Presentación comercial: Contenedor blindado en plomo, con actividad entre de 2 A 50 GBQ.

Indicaciones: El eluido proveniente del generador (disolución inyectable de pertecnetato de sodio 99 mtc) puede utilizarse ya sea como reactivo para el radiomarcage de varios compuestos de transporte suministrados como equipos reactivos o bien administrarse directamente invivo, por vía intravenosa y como ayuda de diagnostico en: Gammagrafía de tiroides, gammagrafía de las glándulas salivares, localización de mucosa gástrica ectópica: divertículo de meckel, gammagrafía de cerebro, radiomarcage de los glóbulos rojos con tecnecio-99 m, gammagrafía cardiaca y vascular, captación de imágenes de perfusión de órganos o anomalías vasculares, diagnostico y localización de sangrado gastrointestinal oculto, gammagrafía del conducto lagrimal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los

Precauciones y Advertencias: Los productos radio farmacéuticos solo pueden ser manipulados por personal calificado y capacitado en medicina nuclear.

Posibilidad de reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas

Si se produce una reacción de hipersensibilidad o anafiláctica, la administración del medicamento debe suspenderse inmediatamente e iniciar el tratamiento intravenoso, si fuera necesario. Para permitir la acción inmediata en caso de urgencia, los medicamentos y equipos necesarios como el tubo endotraqueal y el respirador, deberán estar disponibles inmediatamente.

Justificación individual del balance beneficio/riesgo:

La exposición a la radiación en cada paciente debe justificarse por el beneficio probable. La actividad administrada debe ser en todo caso la más baja que permita obtener razonablemente la información diagnóstica requerida.

Insuficiencia renal:

Es necesario prestar atención a la relación beneficio-riesgo, ya que es posible un aumento de la exposición a la radiación en esos pacientes.

Población pediátrica:

Es necesario prestar especial atención a la indicación, ya que la dosis eficaz por MBq es mayor que en los adultos

Preparación del paciente:

En determinadas indicaciones puede ser necesario el tratamiento previo de los pacientes con agentes bloqueantes del tiroides o con agentes reductores.

El paciente debe estar perfectamente hidratado antes del comienzo de la exploración y se le pedirá que orine con la máxima frecuencia posible durante las primeras horas tras la exploración, para reducir la exposición a la radiación.

En la gammagrafía del divertículo de Meckel, el paciente deberá estar en ayunas durante 3 o 4 horas antes de la exploración para mantener una peristalsis baja en el intestino delgado.

Después del procedimiento:

El contacto cercano con lactantes y mujeres gestantes deberá limitarse durante 12 horas.

Advertencias específicas:

La solución de pertechnetato (^{99m}Tc) de sodio inyectable contiene 3,6 mg/ml de sodio.

Dependiendo del momento en que se administre la inyección, el contenido de sodio administrado al paciente puede ser en algunos casos mayor de 1 mmol. Este dato debe tenerse en cuenta en pacientes que reciban una dieta baja en sodio.

Cuando se esté marcando un equipo de reactivos, en el contenido de sodio de la dosis administrada deberá tenerse en cuenta la cantidad de sodio procedente del eluido y del equipo de reactivos. Consulte el prospecto del equipo de reactivos que se vaya a utilizar.

Para evitar falsos positivos o para disminuir la irradiación reduciendo la acumulación en el tiroides y las glándulas salivales, deberá administrarse perclorato potásico antes de efectuar la gammagrafía del conducto lagrimal o del divertículo de Meckel.

En la gammagrafía salivar cabe esperar una menor especificidad del método respecto a la sialografía con RM.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

- Mujeres en edad fértil:

Cuando se prevea la administración de un radiofármaco a una mujer en edad fértil, es importante determinar si está o no embarazada. Toda mujer que haya tenido una falta debe considerarse embarazada hasta que se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre un potencial embarazo (si la mujer tiene una falta, si el período es muy irregular, etc.), se deben ofrecer a la paciente técnicas alternativas en las que no se utilice radiación ionizante (si fuera posible).

- Embarazo

Se ha comprobado que el ^{99m}Tc (como pertecnetato libre) atraviesa la barrera placentaria.

Si una mujer embarazada se somete a procedimientos con radionucleidos, también el feto recibe radiación. En consecuencia, sólo deberán realizarse aquellos estudios que sean esenciales durante la gestación, cuando el probable beneficio sea mayor que el riesgo que implican para la madre y el feto.

La administración directa de 400 MBq de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio a una paciente da lugar a la absorción en el útero de una dosis de 3,2 mGy. Después del pretratamiento con un agente bloqueante, la administración directa de 400 MBq de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio da lugar a la absorción de una dosis de 2,4 mGy en el útero.

- Lactancia materna

Antes de administrar un producto radiofarmacéutico a una madre que esté amamantando se deberá valorar la posibilidad de retrasar la administración del radionucleido hasta que haya terminado la lactancia y, en lo que respecta a la elección más apropiada del radiofármaco, se deberá tener en cuenta la secreción de actividad en la leche materna. Si la administración se considerara necesaria, se

suspenderá la lactancia durante 12 horas después de la administración y se desechará la leche extraída.

Durante este período se deberá restringir el contacto cercano con lactantes.

Reacciones adversas:

La información sobre reacciones adversas procede de comunicaciones espontáneas. Las reacciones notificadas comprenden reacciones anafilactoides, reacciones vegetativas, y distintos tipos de reacciones en el lugar de la inyección. El pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio procedente del generador Tekcis se utiliza para el marcado radioactivo de varios compuestos que, en general, tienen un potencial de efecto secundario mayor que el de ^{99m}Tc . En consecuencia, es probable que los efectos secundarios notificados guarden más relación con los compuestos marcados que con el ^{99m}Tc . Los posibles tipos de efectos secundarios que pueden darse después de la administración intravenosa de una preparación radiofarmacéutica marcada con ^{99m}Tc dependerán del compuesto que se utilice en cada caso. Esta información puede encontrarse en la ficha técnica del equipo de reactivos utilizado para preparar el radiofármaco.

Reacciones anafilactoides:

Se han descrito reacciones anafilactoides después de la inyección de pertecnetato (^{99m}Tc) por vía intravenosa, e incluyen síntomas cutáneos o respiratorios como irritación cutánea, edema o disnea².

Reacciones vegetativas (trastornos del sistema nervioso y digestivos):

Se han descrito casos aislados de reacciones vegetativas graves, si bien la mayoría de los efectos notificados consisten en reacciones digestivas como náuseas o vómitos². También se han notificado reacciones vasovagales, como cefalea² o mareos². Los efectos vegetativos deben considerarse relacionados con el entorno de la exploración más que con el tecnecio (^{99m}Tc), en especial en los pacientes con ansiedad.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Se han descrito casos de reacciones locales en el lugar de la inyección. Estas reacciones están relacionadas con la extravasación de material radioactivo durante la inyección y varían desde tumefacción local² a celulitis². La extravasación extensa

puede requerir tratamiento quirúrgico, dependiendo de la radiactividad administrada y del compuesto marcado.

En la tabla siguiente se resumen los tipos de reacciones y síntomas observados. No se pueden aportar datos de frecuencia, ya que sólo se han podido analizar las notificaciones espontáneas.

Reacciones adversas clasificadas por órganos del sistema:

- Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia desconocida*: reacciones anafilactoides (p. ej., disnea², coma, urticaria, eritema, exantema, prurito, edema en distintas localizaciones, p. ej., edema facial)

- Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia desconocida*: reacciones vasovagales (p. ej., síncope, taquicardia, bradicardia, mareos², cefalea², visión borrosa, sofocos)

- Trastornos gastrointestinales

Frecuencia desconocida*: vómitos², náuseas, diarrea²

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia desconocida*: reacciones en el lugar de la inyección (p. ej., celulitis², dolor², eritema², tumefacción²)

*Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas

²Estas reacciones adversas se han notificado también con otros productos similares y, por tanto, es probable que se presenten con Tekcis.

La exposición a radiaciones ionizantes está relacionada con la inducción del cáncer y con la posibilidad de que se produzcan defectos hereditarios. Como la dosis eficaz es de 5,2 mSv cuando se administra la actividad máxima recomendada de 400 MBq, la probabilidad de que se presenten estas reacciones adversas es baja.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La atropina, la isoprenalina y los analgésicos pueden retrasar el vaciamiento gástrico y, por tanto, la redistribución de pertecnetato (^{99m}Tc) en el estudio radiológico abdominal.

La administración de laxantes debe suspenderse, ya que provocan irritación del tubo digestivo. Los estudios con contraste (p. ej., bario) y las exploraciones del tracto digestivo superior deben evitarse en las 48 horas siguientes a la administración del pertecnetato (^{99m}Tc) para una gammagrafía del divertículo de Meckel.

Se sabe que son muchos los medicamentos que modifican la captación tiroidea.

- Los fármacos antitiroideos (p. ej., carbimazol u otro derivado imidazol como propiltiouracilo), salicilatos, esteroides, nitroprusiato sódico, sulfobromftaleína sódica o perclorato deben ser retirados 1 semana antes de la gammagrafía del tiroides
- La fenilbutazona y los expectorantes deben ser retirados durante 2 semanas
- Los preparados de tiroides naturales o sintéticos (p. ej., tiroxina sódica, liotironina sódica o extracto de tiroides) deben ser retirados durante 2-3 semanas
- La amiodarona, las benzodiazepinas o el litio deben ser retirados durante 4 semanas
- Los medios de contraste intravenosos no se pueden administrar en 1-2 meses.

Dosificación y forma de administración:

Este medicamento debe utilizarse únicamente en los centros de medicina nuclear designados y sólo puede ser manipulado por personal debidamente autorizado.

Dosificación:

El pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio se administra generalmente por vía intravenosa con actividades que varían considerablemente dependiendo de la información clínica requerida y del equipo utilizado. Puede estar justificado utilizar otras radiactividades. Se debe justificar la inyección de radiactividades mayores que los DRL (Diagnostic Reference Levels) locales. En determinadas indicaciones puede ser necesario el tratamiento previo de los pacientes con agentes bloqueantes del tiroides o con agentes reductores. Las actividades recomendadas son las siguientes:

Población de adultos (70 kg) y ancianos:

- Gammagrafía tiroidea: 20-80 MBq
- Gammagrafía salival: 30-150 MBq para la obtención de imágenes estáticas y hasta 370 MBq para imágenes dinámicas.
- Gammagrafía del divertículo de Meckel: 300-400 MBq
- Gammagrafía del conducto lacrimal: 2-4 MBq en cada ojo.

Insuficiencia renal:

Es necesario prestar atención a la actividad que debe administrarse, ya que es posible un aumento de la exposición a la radiación en esos pacientes.

Población pediátrica:

El uso en niños y adolescentes debe valorarse minuciosamente en función de las necesidades clínicas y tras evaluar la relación beneficio-riesgo en este grupo de pacientes. La actividad que debe administrarse a los niños puede calcularse de acuerdo con las normas de la European Association of Nuclear Medicine (EANM-May 2008), aplicando la fórmula correspondiente a la indicación y el factor de corrección pertinente correspondiente a la masa corporal del paciente pediátrico (ver Tabla 1).

Gammagrafía tiroidea:

Actividad administrada [MBq] = 5,6 MBq × factor de corrección (Tabla 1),
Siendo necesaria una actividad mínima de 10 MBq para obtener imágenes de calidad satisfactoria.

Localización de mucosa gástrica ectópica:

Actividad administrada [MBq] = 10,5 MBq × factor de corrección (Tabla 1),
Actividad mínima: 20 MBq

Tabla 1

Peso	Factor	Peso	Factor	Peso	Factor
3 kg	= 1	22 kg	= 5,29	42 kg	= 9,14
4 kg	= 1,14	24 kg	= 5,71	44 kg	= 9,57
6 kg	= 1,71	26 kg	= 6,14	46 kg	= 10,00
8 kg	= 2,14	28 kg	= 6,43	48 kg	= 10,29
10 kg	= 2,71	30 kg	= 6,86	50 kg	= 10,71
12 kg	= 3,14	32 kg	= 7,29	52-54 kg	= 11,29
14 kg	= 3,57	34 kg	= 7,72	56-58 kg	= 12,00
16 kg	= 4,00	36 kg	= 8,00	60-62 kg	= 12,71
18 kg	= 4,43	38 kg	= 8,43	64-66 kg	= 13,43
20 kg	= 4,86	40 kg	= 8,86	68 kg	= 14,00

Gammagrafía de glándulas salivales:

El Paediatric Task Group of EANM (1990) recomienda que la actividad que va a administrarse a un niño debe calcularse a partir del peso corporal según la tabla 2 siguiente:

Tabla 2: Fracción de actividad del adulto:

3 kg	= 0,1	22 kg	= 0,50	42 kg	= 0,78
4 kg	= 0,14	24 kg	= 0,53	44 kg	= 0,80
6 kg	= 0,19	26 kg	= 0,56	46 kg	= 0,82
8 kg	= 0,23	28 kg	= 0,58	48 kg	= 0,85
10 kg	= 0,27	30 kg	= 0,62	50 kg	= 0,88
12 kg	= 0,32	32 kg	= 0,65	52-54 kg	= 0,90
14 kg	= 0,36	34 kg	= 0,68	56-58 kg	= 0,92
16 kg	= 0,40	36 kg	= 0,71	60-62 kg	= 0,96
18 kg	= 0,44	38 kg	= 0,73	64-66 kg	= 0,98
20 kg	= 0,46	40 kg	= 0,76	68 kg	= 0,99

En los niños muy pequeños se define una dosis mínima de 10 MBq para obtener imágenes de calidad suficiente.

Gammagrafía del conducto lacrimal: las actividades recomendadas se aplican tanto para adultos como para niños.

Forma de administración:

Para uso multidosis.

Para uso o marcado intravenoso u ocular.

Para las instrucciones de preparación extemporánea del radiofármaco antes de su administración, ver sección 12.

Para la preparación del paciente, ver sección 4.4.

Para la gammagrafía tiroidea, la gammagrafía salival y la identificación de la mucosa gástrica ectópica, la solución de pertechnetato (^{99m}Tc) de sodio se administra mediante inyección intravenosa.

Para la gammagrafía del conducto lagrimal se instila en forma de gotas en cada ojo.

Adquisición de imágenes:

Gammagrafía tiroidea: 20 minutos después de la inyección intravenosa.

Gammagrafía salival: las imágenes estáticas se obtienen inmediatamente después de la inyección intravenosa y a intervalos regulares hasta 15 minutos.

Las imágenes dinámicas se obtienen inmediatamente después de la inyección y a intervalos regulares hasta 30 minutos. Se recomienda la obtención dinámica.

Localización de mucosa gástrica ectópica: inmediatamente después de la inyección intravenosa y a intervalos regulares durante 30 minutos.

Gammagrafía del conducto lacrimal: adquisición dinámica en los 2 minutos siguientes a la instilación, seguido por la obtención de imágenes estáticas a intervalos regulares hasta los 20 minutos.

Vía de administración: Intravenosa.

Norma Farmacológica: 1.2.0.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2014168576, 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.

3.1.1.9. ALPROLIX® 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI

Expediente : 20087839
Radicado : 2014171500
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición: Factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc (rFIXFc)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado con diluyente para reconstituir a solución para infusión.

Indicaciones: Alprolix®, factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc, es un concentrado de factor de coagulación IX recombinante derivado de ADN indicado en adultos y niños con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX) para:

- Control y prevención de episodios de sangrado,
- Manejo perioperatorio,
- Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado.

Acta No. 03 de 2015

Página 73 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Alprolix® está contraindicado en individuos que tienen una historia conocida de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes del producto

Precauciones y advertencias:

- Alprolix® no está indicado para inducción de tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B.
- Reacciones de hipersensibilidad
- Anticuerpos neutralizantes (inhibidores)
- Complicaciones tromboembólicas
- Monitoreo de exámenes de laboratorio
- Contenido de sacarosa

Reacciones adversas: Las reacciones adversas comunes (incidencia $\geq 1\%$) reportadas en estudios clínicos fueron cefalea y parestesia oral.

Clase de órganos y sistemas	Reacciones adversas (RA)	Número de pacientes (%) N=119*
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo Disgeusia	2 (1.7) 1 (0.8) 1 (0.8)
Trastornos gastrointestinales	Parestesia oral Mal aliento	2 (1.7) 1 (0.8)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga Dolor en el sitio de la infusión	1 (0.8) 1 (0.8)
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	1 (0.8)
Trastornos renales y urinarios	Uropatía obstructiva	1 (0.8)
Trastornos vasculares	Hipotensión	1 (0.8)

*119 pacientes previamente tratados (PTPs) en terapia de profilaxis de rutina o episódica (a demanda)

Interacciones: No se reportan

Vía de administración: Intravenosa.

- **Dosificación y grupo etario:** La dosis y duración del tratamiento dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la ubicación y extensión del sangrado, así como la condición clínica del paciente.

Acta No. 03 de 2015

Página 74 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Una UI de Alprolix® por kg de peso corporal incrementa el nivel circulante de factor IX en 1% (UI/dL). Estimar la dosis requerida o el incremento pico esperado *in vivo* en el nivel de factor IX expresado como UI/dL (o % de normal) usando las siguientes fórmulas:

$$\text{UI/dL (o \% de normal)} = (\text{Dosis total [UI]}/\text{Peso corporal [kg]}) \times \text{Recuperación (UI/dL por UI/kg)}$$

$$\text{Dosis (UI)} = \text{Peso Corporal (kg)} \times \text{Elevación Deseada del Factor IX (UI/dL o, \% de normal)} \times \text{Recuperación Recíproca (UI/kg por UI/dL)}$$

El ajuste de dosis puede ser necesario en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. Para pacientes de 12 años de edad o mayores, generalmente no se requiere un ajuste de dosis. Los niños menores de 12 años de edad pueden tener una eliminación mayor del factor IX ajustada al peso corporal, vida media más corta, y menor recuperación. Puede requerirse una dosis mayor por kilogramo de peso corporal o dosis más frecuentes en estos pacientes

Profilaxis de rutina

- Los esquemas de inicio recomendados son 50 UI/kg una vez a la semana, o 100 UI/kg una vez cada 10 días.

Ajustar el esquema de dosis basado en la respuesta individual.

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:

- Aprobación de la información farmacológica para el producto de la referencia.
- Aprobación del inserto versión 1 Diciembre 18, 2014.
- Aprobación de la información para prescribir 1 Diciembre 18, 2014.
- Solicitud de Nueva Entidad Química de acuerdo con el Decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa para el producto de la referencia.

Asimismo, la Sala no recomienda declarar el principio activo Factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc (rFIXFc), como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, por cuanto en el artículo 1°, establece que no corresponden a nuevas entidades químicas moléculas que modifiquen la farmacocinética de moléculas conocidas.

3.1.1.10. REPATHA® 140 mg/mL

Expediente : 20087350
Radicado : 2014169260
Fecha : 18/12/2014
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición: Cada mL solución inyectable contiene 140 mg de evolocumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Presentaciones: Caja de cartón con 1 Jeringa prellenada con 140 mg de Evolocumab en 1.0 mL de solución inyectable.

Caja de cartón con 1,2, o 3 auto inyectores prellenado con 140 mg de Evolocumab en 1.0 mL de solución inyectable.

Indicaciones: Hiperlipidemia Primaria y Dislipidemia Mixta

Repatha está indicado en adultos con hiperlipidemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, como un adyuvante de la dieta para reducir los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), colesterol total (CT), apolipoproteína B (ApoB), colesterol ligado a lipoproteínas No HDL (colesterol no HDL), CT/colesterol HDL, ApoB/apolipoproteína A1 (ApoA1), colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad (colesterol VLDL), triglicéridos (TG) y lipoproteína(a) (Lp[a]), y para incrementar los niveles de colesterol HDL y ApoA1:

- En combinación con una estatina o con estatina y otros tratamientos para reducir los lípidos (por ejemplo, con ezetimiba), o
- Solo o en combinación con otros tratamientos para reducir los lípidos en pacientes con intolerancia a las estatinas, o

- Solo o en combinación con otros tratamientos para reducir los lípidos en pacientes en quienes las estatinas no son un tratamiento clínicamente apropiado.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

Repatha está indicado en adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH) para reducir los niveles de colesterol LDL, CT, ApoB y colesterol no-HDL, en combinación con otros tratamientos para reducir los lípidos (por ejemplo, estatinas, aféresis de LDL).

Contraindicaciones: Ninguna.

Precauciones y Advertencias: Hable con su médico o farmacéutico antes de utilizar Repatha.

Si utiliza Repatha en combinación con una estatina y otros medicamentos para disminuir el colesterol lea el inserto del empaque de esos medicamentos en particular.

Dosificación y Grupo Etario: Hiperlipidemia Primaria y Dislipidemia Mixta

La dosis recomendada de Repatha es de 140 mg cada 2 semanas o 420 mg una vez al mes, para pacientes ≥ 18 años.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

La dosis recomendada de Repatha es de 420 mg, una vez al mes o cada dos semanas, para pacientes ≥ 12 años.

Vía de Administración: Subcutánea

Interacciones: No se ha realizado ningún estudio formal sobre interacciones medicamento-medicamento de Repatha.

Efectos Adversos:

Nauseas, reacciones en el lugar de inyección (dolor, eritema, hematomas), gripa, nasofaringitis, infecciones de las vías aéreas altas, artralgia, dolor de espalda, erupción cutánea, urticaria.

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 de la información farmacológica como producto biológico nuevo
- Nueva entidad química
- Inserto versión 1.1 de 30 de julio de 2014
- Información para prescribir versión 1.0 de 30 de julio de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

3.1.1.11. VIIBRYD®

Expediente : 20081205
Radicado : 2014102918
Fecha : 2014/08/19
Interesado : Laboratorios Biopas S.A
Fabricante : Patheon Puerto Rico, Inc.

Composición:

Cada tableta de 10 mg contiene: clorhidrato vilazodona 10 mg
Cada tableta de 20 mg contiene: clorhidrato vilazodona 20 mg
Cada tableta de 40 mg contiene: clorhidrato vilazodona 40 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Viibryd está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD).

Contraindicaciones: Viibryd no debe usarse en forma concomitante en pacientes que toman IMAO ni en pacientes que hayan tomado IMAO en el término de los 14 días anteriores debido al riesgo de interacciones farmacológicas graves, a veces, mortales, con los fármacos serotoninérgicos. Estas interacciones se asociaron con síntomas que

Acta No. 03 de 2015

Página 78 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

incluyen temblores, mioclonos, diaforesis, náuseas, vómitos, rubor, mareos, hipertermia con características similares al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, rigidez, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios del estado mental que incluyen agitación extrema que progresa a delirio y coma. Deben transcurrir, al menos, 14 días después de suspender la administración de Viibryd antes de iniciar la administración de un IMAO.

Precauciones:

Embarazo:

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. No se recomienda administrar Viibryd durante el embarazo.

Lactancia:

La Vilazodona se excreta en la leche de ratas durante la lactancia. Se desconoce el efecto sobre la lactancia en seres humanos. No se recomienda administrar Viibryd durante la lactancia.

Uso Pediátrico:

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la Vilazodona en niños. Por lo que su uso no está aprobado en pacientes pediátricos.

Insuficiencia hepática:

En insuficiencia hepática leve a moderada no se requiere ajuste de la dosis. No se ha estudiado el uso de la Vilazodona en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal:

En insuficiencia renal leve, moderada o grave no se requiere ajuste de la dosis.

Advertencia:

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio:

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas (tendencia al suicidio) o cambios inusuales en el comportamiento, estén tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de otros trastornos psiquiátricos determinados, y esos trastornos en sí mismos son los factores de predicción más fuertes de suicidio. No obstante, existe una preocupación desde hace tiempo acerca de que los antidepresivos

podrían inducir el empeoramiento de la depresión y la aparición de tendencia al suicidio en determinados pacientes durante las fases tempranas del tratamiento. Los análisis combinados de estudios controlados con placebo a corto plazo de fármacos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina [selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI] y otros) mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (tendencia al suicidio) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años) con MDD y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de tendencia al suicidio con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años o más.

Se debe monitorear adecuadamente a todos los pacientes que reciben tratamiento con antidepresivos para cualquier indicación y se los debe observar estrechamente para detectar empeoramiento clínico, tendencia al suicidio y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses del curso de la terapia farmacológica o cuando haya modificaciones en la dosis, ya sean aumentos o disminuciones.

Síndrome de la serotonina o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (NMS):

Se ha informado el desarrollo del síndrome de la serotonina o de reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (NMS) que pueden poner en riesgo la vida con la administración de antidepresivos únicamente, pero especialmente con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluidos los triptanos) junto con fármacos que deterioran el metabolismo de la serotonina (incluidos los IMAO), o bien, con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome de la serotonina se observaron en el 0.1 % de los pacientes que recibieron tratamiento con VIIBRYD. Entre los síntomas del síndrome de la serotonina se pueden incluir cambios del estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, falta de coordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome de la serotonina en su forma más severa puede asemejarse al NMS, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con una posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental. Se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas del síndrome de la serotonina o similares al NMS.

El tratamiento con VIIBRYD y con cualquier fármaco serotoninérgico (SSRI, inhibidores

de la recaptación de serotonina y norepinefrina [serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI], triptano, buspirona, tramadol, etc.) o antidopaminérgico concomitante, incluidos los antipsicóticos, debe interrumpirse inmediatamente si se producen los eventos mencionados anteriormente, y se debe iniciar un tratamiento sintomático de apoyo.

Convulsiones:

Viibryd no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con trastorno convulsivo. Los pacientes con antecedentes de convulsiones fueron excluidos de los estudios clínicos. Como sucede con otros antidepresivos, Viibryd debe ser recetado con precaución en pacientes con trastorno convulsivo.

Sangrado anormal:

El uso de fármacos que interfieren en la inhibición de la recaptura de serotonina, incluido Viibryd, puede aumentar el riesgo de eventos de sangrado. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), warfarina y otros anticoagulantes pueden incrementar este riesgo. Los informes de casos y los estudios epidemiológicos (diseño de control de casos y cohortes) han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren en la recaptura de serotonina y en la aparición de sangrado gastrointestinal. Los eventos de sangrado relacionados con los SSRI han variado desde equimosis, hematoma, epistaxis y petequias hasta hemorragias que pueden poner en riesgo la vida.

Debe advertirse a los pacientes acerca del riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de Viibryd y AINES, aspirina y otros fármacos que afectan la coagulación o el sangrado.

Activación de manía/hipomanía:

Se informaron síntomas de manía/hipomanía en el 0.1 % de los pacientes que recibieron tratamiento con Viibryd en estudios clínicos. También se informó la activación de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor, que recibieron tratamiento con otros antidepresivos. Como sucede con todos los antidepresivos, se debe utilizar Viibryd con precaución en pacientes con antecedentes propios o antecedentes familiares de trastorno bipolar, manía o hipomanía.

Interrupción del tratamiento con Viibryd:

Ha habido informes de eventos adversos que se produjeron al interrumpir la administración de antidepresivos serotoninérgicos, especialmente cuando la interrupción es abrupta, entre los que se incluyen los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (p. ej., parestesia, como sensaciones de descarga eléctrica), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, acúfenos y convulsiones. Aunque estos eventos, en general, son autolimitantes, ha habido informes de síntomas graves por interrupción.

Monitorear a los pacientes para detectar estos síntomas cuando se interrumpe el tratamiento con Viibryd. Reducir la dosis gradualmente, siempre que sea posible. Si se producen síntomas intolerables después de una disminución de la dosis o al interrumpir el tratamiento, debe considerarse la posibilidad de retomar la dosis recetada con anterioridad. Posteriormente, la dosis puede ser disminuida, pero a un ritmo más gradual

Reacciones adversas: Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los pacientes con MDD tratados con Viibryd en estudios controlados con placebo (incidencia $\geq 5\%$ y, al menos, el doble de la tasa de placebo) fueron las siguientes: diarrea, náuseas, vómitos e insomnio.

Interacciones:

Agentes activos sobre el sistema nervioso central (SNC):

No se ha evaluado sistemáticamente el riesgo de usar Viibryd en combinación con otros fármacos activos sobre el sistema nervioso central (central nervous system, SNC). Por lo tanto, se debe actuar con precaución cuando se receta Viibryd en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO):

Las reacciones adversas, algunas de las cuales son graves o mortales, pueden desarrollarse en pacientes que utilizan IMAO o que, recientemente, han interrumpido la administración de un IMAO e iniciaron la administración de uno o más antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a Viibryd (p. ej., SSRI), o que, recientemente, han interrumpido la terapia con SSRI antes de iniciar la administración de un IMAO. No recetar Viibryd en forma concomitante con un IMAO ni en el término de los 14 días de haber interrumpido o iniciado la administración de un IMAO.

Fármacos serotoninérgicos:

En función del mecanismo de acción de Viibryd y el potencial de toxicidad de la serotonina, también conocida como síndrome de la serotonina, se recomienda actuar con precaución cuando se coadministra Viibryd con otros fármacos que pueden afectar los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos (p. ej., IMAO, SSRI, SNRI, triptanos, buspirona, tramadol y productos triptófanos, etc.).

Fármacos que interfieren en la hemostasis (p. ej. AINES, aspirina y warfarina):

La liberación de serotonina por parte de las plaquetas juega un papel importante en la hemostasis. Estudios epidemiológicos de diseño de control de casos y cohortes han demostrado una asociación entre el uso de fármacos psicotrópicos que interfieren en la recaptura de serotonina y en la aparición de sangrado gastrointestinal alto. Estos estudios también demostraron que el uso concurrente de un AINES o una aspirina puede potenciar este riesgo de sangrado. Se ha informado alteración de los efectos anticoagulantes, incluido un aumento de sangrado, cuando los SSRI o los SNRI se coadministran con warfarina. Los pacientes que reciben terapia con warfarina deben ser monitoreados cuidadosamente cuando se inicia o se interrumpe la administración de Viibryd.

Potencial de otros fármacos de afectar la vilazodona:

Inhibidores de la CYP3A4:

El metabolismo por parte de la CYP3A4 es una vía de eliminación importante para la vilazodona. El uso concomitante de Viibryd y de los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la vilazodona en, aproximadamente, un 50 %. La dosis de Viibryd debe reducirse a 20 mg si se coadministra con un inhibidor potente de la CYP3A4. Durante la coadministración con inhibidores moderados de la CYP3A4 (p. ej., eritromicina), la dosis de Viibryd debe reducirse a 20 mg para pacientes con eventos adversos intolerables. No se recomienda un ajuste de la dosis cuando Viibryd es coadministrado con inhibidores leves de la CYP3A4 (p. ej., cimetidina).

Inductores de la CYP3A4:

El uso concomitante de Viibryd con inductores de la CYP3A4 tiene el potencial de reducir la exposición sistémica de la vilazodona. Sin embargo, no se ha evaluado el efecto de los inductores de la CYP3A4 en las concentraciones plasmáticas de la vilazodona.

Inhibidores de otras enzimas del CYP:

No se prevé que la administración concomitante de Viibryd con los inhibidores de la CYP2C19 y la CYP2D6 altere las concentraciones plasmáticas de la vilazodona. Estas isoformas son vías de eliminación menores en el metabolismo de la vilazodona. Los estudios *in vitro* han demostrado que la CYP1A2, la CYP2A6, la CYP2C9 y la CYP2E1 tienen una contribución mínima en el metabolismo de la vilazodona.

Potencial de la vilazodona de afectar otros fármacos:

Fármacos metabolizados por la CYP1A2, la CYP2C9, la CYP2D6, la CYP3A4 o la CYP2C19.

Es poco probable que la coadministración de Viibryd con sustratos para la CYP1A2, la CYP2C9, la CYP3A4 o la CYP2D6 provoque cambios clínicamente significativos en las concentraciones de los sustratos del CYP. Un estudio realizado en pacientes sanos determinó que Viibryd (20 mg/día durante 8 a 10 días) no tuvo efectos en la farmacocinética de la cafeína, el flurbiprofeno, la nifedipina ni la debrisoquina, sondas para la CYP1A2, la CYP2C9, la CYP3A4 y la CYP2D6, respectivamente. La coadministración de VIIBRYD con mefenitoína en pacientes sanos provocó un pequeño (11 %) aumento en la biotransformación de la mefenitoína, que sugiere una inducción menor de la CYP2C19. Los estudios *in vitro* han demostrado que Viibryd es un inhibidor moderado de la CYP2C19 y la CYP2D6.

Fármacos metabolizados por la CYP2C8:

La coadministración de Viibryd con un sustrato de la CYP2C8 puede provocar un aumento de la concentración del otro fármaco. Los estudios *in vitro* sugieren que Viibryd puede inhibir la biotransformación de los sustratos de la CYP2C8. El efecto de Viibryd en la actividad de la CYP2C8 no ha sido evaluado *in vivo*.

Inducción de las isoformas del CYP:

Viibryd no indujo las CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 ni 3A5 en un estudio *in vitro* en cultivos de hepatocitos humanos. Es poco probable que la administración crónica de vilazodona induzca el metabolismo de fármacos metabolizados por estas isoformas mayores del CYP.

Fármacos muy unidos proteínas plasmáticas:

No se ha evaluado la interacción entre la vilazodona y otros fármacos muy unidos a proteínas. Dado que la vilazodona está muy unida proteínas plasmáticas, la

administración de Viibryd a un paciente que toma otro fármaco muy unido a proteínas puede causar un aumento de concentraciones libres del otro fármaco.

Dosificación y Grupo Etario: Viibryd debe tomarse con los alimentos. La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día. La dosis debe ser titulada, comenzando con una dosis inicial de 10 mg una vez al día durante 7 días, seguida de una dosis de 20 mg una vez al día durante 7 días adicionales y, luego, debe aumentarse a una dosis de 40 mg una vez al día.

Grupo etario: Pacientes mayores de 18 años

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 del principio activo como nueva entidad química bajo el 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. SUCCINATO DE SOLIFENACINA

Expediente : 20086901

Radicado : 2014165077

Fecha : 2014/12/12

Interesado : Lafrancol S.A.S

Fabricante : Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta de la presentación contiene:

Acta No. 03 de 2015

Página 85 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Succinato de Solifenacina 5 mg
Succinato de Solifenacina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad vesical con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia o incontinencia urinaria de urgencia.

Contraindicaciones: Solifenacina no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada al principio activo o cualquiera de los excipientes. Retención urinaria. Retención gástrica. Glaucoma de ángulo estrecho no controlado. Insuficiencia hepática moderada o severa (Child Pugh B o C). Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4. Colitis ulcerativa. Megacolon Tóxico.

Precauciones y Advertencias:

- El tratamiento con Solifenacina, siempre debe estar precedido de una valoración médica cuidadosa que haya evaluado todas las posibles causas que alteran el hábito y frecuencia urinarios o que producen pérdida involuntaria de orina, y en donde se haya constatado su relación con la hiperactividad vesical.
- Embarazo y lactancia: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres que hayan quedado en embarazo, durante el tiempo de tratamiento con Solifenacina. Los modelos animales no han demostrado efectos dañinos en la fertilidad, ni en el desarrollo del embrión/feto o en el parto. Por lo tanto la decisión de usar Solifenacina en pacientes embarazadas o lactantes obedecerá al estricto criterio médico y la cuidadosa valoración del riesgo versus el beneficio.
- Solifenacina puede provocar visión borrosa, somnolencia y fatiga. La capacidad para conducir y/o utilizar y manipular maquinaria se puede ver disminuida.
- En aquellos pacientes en tratamiento con drogas anticolinérgicas, en los que se pretende hacer el cambio hacia la terapia con Solifenacina, se debe dejar un intervalo libre de medicación de mínimo una semana, con el fin de lograr el lavado completo del anterior medicamento y evitar las interferencias con el resultado clínico de Solifenacina.
- El efecto secundario más frecuente de Solifenacina es la sequedad en la boca, la cual está presente entre el 10 y 20% de los pacientes, dependiendo de la concentración usada (5 mg-10 mg). Sin embargo, este efecto ha sido calificado como leve en la

Acta No. 03 de 2015

Página 86 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

mayoría de las ocasiones y no se ha constituido como una causa de suspensión del tratamiento.

- Función renal: 69% de la Solifenacina se excreta por vía renal. En los pacientes que tienen una falla renal grave se incrementa el tiempo de vida media hasta 1.6 veces y el tiempo del área bajo la curva hasta en 2.1 veces. En pacientes con valores de depuración de creatinina ≤ 30 mL/min, la dosis de Solifenacina no debe exceder los 5 miligramos al día.
- Función hepática: Solifenacina tiene metabolismo hepático gracias a la acción del complejo CYP3A4. La insuficiencia hepática aumenta el tiempo de vida media de Solifenacina y el tiempo del área bajo la curva. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) el tiempo de vida media se duplica y el área bajo la curva se incrementa en 35%. No se recomienda la administración de Solifenacina en este tipo de pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.
- Ancianos: Solifenacina tiene una exposición crónica 25% mayor en los sujetos de más de 65 años, con respecto a sujetos más jóvenes (18 a 55 años). La dosificación en este grupo de edad no debe exceder los 5 miligramos al día. Dosificaciones mayores deben obedecer al estricto criterio médico y la valoración del cuadro clínico particular del paciente.

Reacciones adversas:

Como todos los anticolinérgicos, Solifenacina puede producir efectos antimuscarínicos, de leves a moderados, los cuales son dependientes de la dosis suministrada al paciente.

La reacción adversa más frecuentemente informada durante los ensayos clínicos con Solifenacina es la resequedad en la boca, la cual puede estar presente hasta en el 11% de los pacientes que reciben la dosis de 5 mg en el día, o hasta en el 22% de los pacientes que reciben la dosificación diaria de 10 mg; sin embargo la intensidad del efecto ha sido calificada como leve, no afecta la adherencia al medicamento y por consiguiente no constituye una causa para suspender el tratamiento.

Otros efectos que se pueden hallar en forma no frecuente (1-10% de los usuarios) son cefalea, estreñimiento, mareo/vértigo, dolor abdominal, dispepsia, fatiga, sequedad de ojos, somnolencia, visión anormal (incluyendo acomodamiento anormal), flatulencia y/o disuria. La presencia de este tipo de eventos es dependiente de la dosis de Solifenacina usada en el paciente y su presencia amerita la valoración médica.

Interacciones:

- La terapia con Solifenacina no debe combinarse con otros medicamentos anticolinérgicos. La medicación concomitante puede dar lugar a efectos terapéuticos no planeados o a la presencia de eventos adversos. En aquellos pacientes en tratamiento anticolinérgico para el control de los síntomas asociados a la hiperactividad vesical en los que se pretende hacer el cambio hacia Solifenacina, se debe dejar una semana libre de medicación, con el fin de prevenir las interferencias con el resultado clínico de Solifenacina.
- La administración concomitante de Solifenacina con agonistas colinérgicos, puede reducir la eficacia clínica y el control de síntomas de hiperactividad vesical, esperados con Solifenacina.
- Solifenacina puede reducir la eficacia clínica de los medicamentos promotores del peristaltismo intestinal (proquinéticos), como Metoclopramida, Cisaprida o Mosaprida.
- La administración concomitante de medicamentos que inhiben el CYP3A4 (Ketoconazol, Itraconazol, Retinavir o Nelfinavir) alteran la farmacocinética de Solifenacina e incrementan sus tiempos de área bajo la curva. Dosis de 200 mg de Ketoconazol, pueden duplicar el área bajo la curva de Solifenacina y dosis de 300 mg de aquel principio activo, pueden triplicar el área bajo la curva de Solifenacina. Por lo tanto, en pacientes que se hallen en tratamiento con un medicamento que inhibe el CYP3A4, no se debe recomendar una dosis de Solifenacina mayor a 5 mg/día. De la misma manera, el tratamiento combinado de Solifenacina con un medicamento inhibidor del CYP3A4 está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Dosificación y Grupo Etario: Una vez al día; Hombres y Mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de hiperactividad vesical o con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia o incontinencia urinaria de urgencia. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento.

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.

Acta No. 03 de 2015

Página 88 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación del producto hasta tanto no se defina la protección para el principio activo solifenacina succinato, el cual se recomendó nueva entidad química mediante Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.1.6.

3.1.2.2. OVALGISAN®

Expediente : 20054052
Radicado : 2013056982/2014155998
Fecha : 2014/11/27
Interesado : Colompack S.A.
Fabricante : Colompack S.A.

Composición: Cada óvulo contiene clotrimazol 100 mg.

Forma farmacéutica: Óvulos vaginales.

Indicaciones: Antimicótico de uso vaginal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Precauciones: Si existe una baja respuesta al clotrimazol debe repetirse los estudios microbiológicos apropiados para confirmar el diagnóstico y excluir a otros agentes patógenos.

Advertencias: No se ha demostrado su inocuidad durante el embarazo, emplear medidas higiénicas complementarias para evitar las reinfecciones.

Dosificación y Grupo Etario: 100 mg por vía vaginal durante 7 días consecutivos.

Vía de Administración: Vaginal.

Interacciones: El clotrimazol por vía vaginal no es muy bien absorbido, por tanto no se espera que se presenten interacciones de relevancia clínica.

Efectos Adversos: Irritación y ardor local.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Acta No. 03 de 2015

Página 89 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Código ATC: G01AF20

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014010932 generado por concepto del Acta No. 39 de 2013, numeral 3.1.2.1., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Aprobación para la utilización del excipiente Phitoex-O (con la función tecnológica como humectante)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 39 de 2013, numeral 3.1.2.1, por cuanto no se justifica de forma adecuada la función de los extractos denominados *Phitoex-O* como excipientes en la formulación propuesta y teniendo en cuenta que algunos de estos extractos tienen efectos farmacológicos por lo que el producto no se podría considerar una nueva formulación si no una nueva asociación de principios activos, lo cual requeriría soporte clínico para su inclusión en normas, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia.

3.1.2.3. AMINOPLASMAL® B. BRAUN 10% E

Expediente : 20086182
Radicado : 2014158116
Fecha : 2014/12/01
Interesado : B. Braun Medical S.A.
Fabricante : B. Braun Melsungen AG

Composición:

1000 mL de solución contienen:

Isoleucina	5.00	g
Leucina	8.90	g

Acta No. 03 de 2015

Página 90 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Lisina monohidrato (equivalente a Lisina 6.85 g)	8.56	g
Metionina	4.40	g
Fenilalanina	4.70	g
Treonine	4.20	g
Triptófano	1.60	g
Valina	6.20	g
Arginina	11.50	g
Histidina	3.00	g
Alanina	10.50	g
Glicina	12.00	g
Ácido aspártico	5.60	g
Ácido glutámico	7.20	g
Prolina	5.50	g
Serina	2.30	g
Tirosina	0.40	g
Acetato de sodio trihidrato	2.858	g
Hidróxido de sodio	0.360	g
Acetato de potasio	2.453	g
Cloruro de magnesio hexahidrato	0.508	g
Fosfato de disodio dodecahidrato	3.581	g

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Acta No. 03 de 2015

Página 91 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Provisión de aminoácidos como sustrato para la síntesis de proteínas en la nutrición parenteral, en casos en los que la nutrición por vía oral o enteral es imposible, insuficiente o está contraindicada.

En la nutrición parenteral, las infusiones de aminoácidos siempre deben combinarse con un adecuado aporte calórico, p. ej., bajo la forma de infusiones de hidratos de carbono.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los aminoácidos presentes en la solución
- Anomalías congénitas del metabolismo de los aminoácidos
- Trastornos circulatorios graves con riesgo de vida (p. ej., shock)
- Hipoxia
- Acidosis metabólica
- Hepatopatía avanzada
- Insuficiencia renal grave sin tratamiento mediante hemodiálisis o hemofiltración
- Concentraciones plasmáticas elevadas y patológicas de cualquiera de los electrolitos que contiene el producto.
- Esta solución no debe administrarse a recién nacidos ni a niños menores de dos años.
- Contraindicaciones generales para la terapia por infusión:
 - insuficiencia cardíaca no compensada
 - edema pulmonar agudo
 - hiperhidratación.

Precauciones y Advertencias: Aminoplasma B. Braun 10% E debe administrarse sólo después de una cuidadosa evaluación de los riesgos / beneficios, en casos de trastornos del metabolismo de los ácidos de un origen diferente a los mencionados en las Contraindicaciones.

En pacientes con insuficiencia hepática o renal, la dosis debe ajustarse según los requerimientos individuales.

Debe tenerse cuidado en los pacientes con aumento de la osmolaridad sérica.

La deshidratación hipotónica debe corregirse mediante el aporte adecuado de líquidos y electrolitos, antes de la nutrición parenteral.

Deben vigilarse a intervalos regulares los electrolitos séricos, la glucemia, el balance de líquidos, el equilibrio ácido-base y la función renal (BUN, creatinina).

El monitoreo debe incluir también la determinación de proteínas séricas y pruebas de función hepática.

Debe tenerse cuidado con la administración de grandes volúmenes de líquidos por infusión a pacientes con insuficiencia cardíaca.

Aminoplasmal B. Braun 10% E puede usarse como parte de un régimen de nutrición parenteral total, en combinación con cantidades adecuadas de suplementos energéticos (soluciones de hidratos de carbono, emulsiones grasas), vitaminas, oligoelementos y electrolitos.

El sitio de infusión debe revisarse diariamente en busca de signos de inflamación o infección.

Reacciones adversas: No hay efectos adversos relacionados específicamente con este producto, pero pueden aparecer como resultado de la nutrición parenteral, en particular al comienzo del tratamiento.

Poco frecuentes (afectan de 1 a 10 pacientes tratados por cada 1.000)

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos

Trastornos generales: Dolor de cabeza, escalofríos, fiebre

Interacciones: Ninguna conocida

Dosificación y grupo etario:

La posología se ajustará según las necesidades individuales de aminoácidos, electrolitos y líquidos, dependiendo de las condiciones clínicas del paciente (estado nutricional y grado de catabolismo debido a la enfermedad subyacente).

Adultos y adolescentes de 15 a 17 años:

Dosis diaria:

10 a 20 mL/kg de peso corporal (PC)

- 1,0 a 2,0 g de aminoácidos/kg PC

- 700 a 1.400 mL para 70 kg de PC

Dosis diaria máxima:

20 mL/kg PC _ 2,0 g de aminoácidos/kg PC

- 140 g de aminoácidos para 70 kg de PC

- 1.400 mL para 70 kg de PC

Infusión o velocidad de goteo máximas:

1 mL/kg PC y por hora _ 0,1 g de aminoácidos/kg PC y por hora

- 25 gotas/min para 70 kg de PC

Acta No. 03 de 2015

Página 93 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- 1,17 mL/min para 70 kg de PC

Niños y adolescentes de hasta 14 años:

Las dosis para este grupo etario que se indican a continuación son valores promedio como guía. La dosis exacta debe ajustarse individualmente según la edad, el estadio de desarrollo y la enfermedad prevalente.

Dosis diaria de los 3 a los 5 años de edad:
15 mL/kg PC _ 1,5 g de aminoácidos/kg PC

Dosis diaria de los 6 a los 14 años de edad:
10 mL/kg PC _ 1,0 g de aminoácidos/kg PC

Velocidad máxima de infusión:

1 mL/kg PC y por hora _ 0,1 g de aminoácidos/kg PC y por hora

Duración del uso

Aminoplasmal B. Braun 10% E puede administrarse todo el tiempo que haya una indicación para la nutrición parenteral.

Aminoplasmal B. Braun 10% E es sólo un componente de la nutrición parenteral. En la nutrición parenteral, el aporte de aminoácidos debe combinarse con el aporte de fuentes de calorías, ácidos grasos esenciales, electrolitos, vitaminas y oligoelementos.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica. Uso Institucional

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:

- Aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia.
- Aprobar el inserto versión 09.2010 correspondiente al producto en 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:

Acta No. 03 de 2015

Página 94 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

1000 mL de solución contienen:

Isoleucina	5.00	g
Leucina	8.90	g
Lisina monohidrato (equivalente a Lisina 6.85 g)	8.56	g
Metionina	4.40	g
Fenilalanina	4.70	g
Treonine	4.20	g
Triptófano	1.60	g
Valina	6.20	g
Arginina	11.50	g
Histidina	3.00	g
Alanina	10.50	g
Glicina	12.00	g
Ácido aspártico	5.60	g
Ácido glutámico	7.20	g
Prolina	5.50	g
Serina	2.30	g
Tirosina	0.40	g
Acetato de sodio trihidrato	2.858	g
Hidróxido de sodio	0.360	g
Acetato de potasio	2.453	g

Acta No. 03 de 2015

Página 95 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cloruro de magnesio hexahidrato	0.508	g
Fosfato de disodio dodecahidrato	3.581	g

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Provisión de aminoácidos como sustrato para la síntesis de proteínas en la nutrición parenteral, en casos en los que la nutrición por vía oral o enteral es imposible, insuficiente o está contraindicada.

En la nutrición parenteral, las infusiones de aminoácidos siempre deben combinarse con un adecuado aporte calórico, p. ej., bajo la forma de infusiones de hidratos de carbono.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los aminoácidos presentes en la solución
- Anomalías congénitas del metabolismo de los aminoácidos
- Trastornos circulatorios graves con riesgo de vida (p. ej., shock)
- Hipoxia
- Acidosis metabólica
- Hepatopatía avanzada
- Insuficiencia renal grave sin tratamiento mediante hemodiálisis o hemofiltración
- Concentraciones plasmáticas elevadas y patológicas de cualquiera de los electrolitos que contiene el producto.
- Esta solución no debe administrarse a recién nacidos ni a niños menores de dos años.
- Contraindicaciones generales para la terapia por infusión:
 - insuficiencia cardíaca no compensada
 - edema pulmonar agudo
 - hiperhidratación.

Precauciones y Advertencias: Aminoplasma B. Braun 10% E debe administrarse sólo después de una cuidadosa evaluación de los riesgos / beneficios, en casos de trastornos del metabolismo de los ácidos de un origen diferente a los mencionados en las Contraindicaciones.

En pacientes con insuficiencia hepática o renal, la dosis debe ajustarse según los requerimientos individuales.

Debe tenerse cuidado en los pacientes con aumento de la osmolaridad sérica.

La deshidratación hipotónica debe corregirse mediante el aporte adecuado de líquidos y electrolitos, antes de la nutrición parenteral.

Deben vigilarse a intervalos regulares los electrolitos séricos, la glucemia, el balance de líquidos, el equilibrio ácido-base y la función renal (BUN, creatinina).

El monitoreo debe incluir también la determinación de proteínas séricas y pruebas de función hepática.

Debe tenerse cuidado con la administración de grandes volúmenes de líquidos por infusión a pacientes con insuficiencia cardíaca.

Aminoplasma B. Braun 10% E puede usarse como parte de un régimen de nutrición parenteral total, en combinación con cantidades adecuadas de suplementos energéticos (soluciones de hidratos de carbono, emulsiones grasas), vitaminas, oligoelementos y electrolitos.

El sitio de infusión debe revisarse diariamente en busca de signos de inflamación o infección.

Reacciones adversas: No hay efectos adversos relacionados específicamente con este producto, pero pueden aparecer como resultado de la nutrición parenteral, en particular al comienzo del tratamiento.

Poco frecuentes (afectan de 1 a 10 pacientes tratados por cada 1.000)

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos

Trastornos generales: Dolor de cabeza, escalofríos, fiebre

Interacciones: Ninguna conocida

Dosificación y grupo etario:

La posología se ajustará según las necesidades individuales de aminoácidos, electrolitos y líquidos, dependiendo de las condiciones clínicas del paciente (estado nutricional y grado de catabolismo debido a la enfermedad subyacente).

Adultos y adolescentes de 15 a 17 años:

Dosis diaria:

10 a 20 mL/kg de peso corporal (PC)

- 1,0 a 2,0 g de aminoácidos/kg PC

- 700 a 1.400 mL para 70 kg de PC

Dosis diaria máxima:

- 20 ml/kg PC _ 2,0 g de aminoácidos/kg PC
- 140 g de aminoácidos para 70 kg de PC
- 1.400 ml para 70 kg de PC

Infusión o velocidad de goteo máximas:

- 1 ml/kg PC y por hora _ 0,1 g de aminoácidos/kg PC y por hora
- 25 gotas/min para 70 kg de PC
- 1,17 mL/min para 70 kg de PC

Niños y adolescentes de hasta 14 años:

Las dosis para este grupo etario que se indican a continuación son valores promedio como guía. La dosis exacta debe ajustarse individualmente según la edad, el estadio de desarrollo y la enfermedad prevalente.

Dosis diaria de los 3 a los 5 años de edad:

15 mL/kg PC _ 1,5 g de aminoácidos/kg PC

Dosis diaria de los 6 a los 14 años de edad:

10 mL/kg PC _ 1,0 g de aminoácidos/kg PC

Velocidad máxima de infusión:

1 mL/kg PC y por hora _ 0,1 g de aminoácidos/kg PC y por hora

Duración del uso

Aminoplasma B. Braun 10% E puede administrarse todo el tiempo que haya una indicación para la nutrición parenteral.

Aminoplasma B. Braun 10% E es sólo un componente de la nutrición parenteral. En la nutrición parenteral, el aporte de aminoácidos debe combinarse con el aporte de fuentes de calorías, ácidos grasos esenciales, electrolitos, vitaminas y oligoelementos.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica. Uso Institucional

Norma Farmacológica: 21.4.2.3.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 09.2010 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.

3.1.2.4. AMINOPLAQSMAL® B. BRAUN 10%

Expediente : 20086181
Radicado : 2014158014
Fecha : 2014/12/01
Interesado : B. Braun Medical S.A.
Fabricante : B. Braun Melsungen AG

Composición:

Cada 1000 mL de solución contienen:

Isoleucina	5.00	g
Leucina	8.90	g
Lisina acetato (equivalente a lisina 4.07 g)	5.74	g
Lisina monohidrato (equivalente a lisina 2.78 g)	3.12	g
Metionina	4.40	g
Fenilalanina	4.70	g
Treonina	4.20	g
Triptófano	1.60	g
Valina	6.20	g
Arginina	11.50	g
Histidina	3.00	g
Alanina	10.50	g
Glicina	12.00	g
Ácido aspártico	5.60	g
Ácido glutámico	7.20	g
Prolina	5.50	g
Serina	2.30	g
Tirosina	0.40	g

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Fuente de aminoácidos como sustrato para la síntesis de proteínas en la nutrición parenteral, en casos en los que la nutrición por vía oral o enteral es imposible, insuficiente o está contraindicada.

En la nutrición parenteral, las infusiones de aminoácidos siempre deben combinarse con un adecuado aporte calórico, p. ej., bajo la forma de infusiones de hidratos de carbono.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los aminoácidos presentes en la solución
- Anomalías congénitas del metabolismo de los aminoácidos
- Trastornos circulatorios graves con riesgo de vida (p. ej., shock)
- Hipoxia
- Acidosis metabólica
- Hepatopatía avanzada
- Insuficiencia renal grave sin acceso a la hemodiálisis o la hemofiltración
- Uso en niños menores de 2 años
- Contraindicaciones generales para la terapia por infusión:
 - Insuficiencia cardíaca no compensada
 - Eedema pulmonar agudo
 - Hiperhidratación

Precauciones y Advertencias:

Aminoplasmal B. Braun 10% debe administrarse sólo después de una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos, en casos de trastornos del metabolismo ácido de un origen distinto al mencionado bajo “Contraindicaciones”.

La deshidratación hipotónica debe corregirse mediante el aporte adecuado de líquidos y electrolitos, antes de la nutrición parenteral.

En casos de hipocalcemia y/o hiponatremia deben administrarse las cantidades adecuadas de potasio y/o sodio.

En pacientes con insuficiencia hepática o renal, la dosis debe ajustarse según los requerimientos individuales.

Debe tenerse cuidado en los pacientes con aumento de la osmolaridad sérica.

Deben vigilarse a intervalos regulares los electrolitos séricos, la glucemia, el balance de líquidos, el equilibrio ácido-base y la función renal (BUN, creatinina).

El monitoreo debe incluir también la determinación de proteínas séricas y pruebas de función hepática.

Debe tenerse cuidado con la administración de grandes volúmenes de líquidos por infusión a pacientes con insuficiencia cardíaca.

Aminoplasma B. Braun 10% puede usarse como parte de un régimen de nutrición parenteral total, en combinación con cantidades adecuadas de suplementos energéticos (soluciones de hidratos de carbono, emulsiones grasas), vitaminas, oligoelementos y electrolitos.

El sitio de infusión debe revisarse diariamente en busca de signos de inflamación o infección.

Reacciones adversas:

En general, pueden presentarse efectos indeseables que, sin embargo, no están específicamente relacionados con este producto sino con la nutrición parenteral, en especial al comienzo de ésta.

Poco frecuentes (< 1:100 a $\geq$ 1:1 000 de los pacientes tratados)

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos

Trastornos generales: dolor de cabeza, escalofríos, fiebre

Interacciones: Ninguna conocida

Dosificación y Grupo Etario:

La posología se ajustará según las necesidades individuales de aminoácidos, electrolitos y líquidos, dependiendo de las condiciones clínicas del paciente (estado nutricional y grado de catabolismo debido a la enfermedad subyacente).

Adultos y adolescentes de 15 a 17 años:

Dosis diaria promedio:

10 a 20 ml/kg de peso corporal (PC) $\triangleq$ 1,0 a 2,0 g de aminoácidos/kg PC
 $\triangleq$ 700 a 1 400 ml para un paciente de 70 kg

Acta No. 03 de 2015

Página 101 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Dosis diaria máxima:

20 ml/kg PC $\triangleq$ 2,0 g de aminoácidos/kg PC
 $\triangleq$ 140 g de aminoácidos para un paciente de 70 kg
 $\triangleq$ 1 400 ml para un paciente de 70 kg

Velocidades de infusión y de goteo máximas, respectivamente:

1 ml/kg PC/h $\triangleq$ 0,1 g de aminoácidos/kg PC/h
 $\triangleq$ 25 gotas/min para un paciente de 70 kg
 $\triangleq$ 1,17 ml/min para un paciente de 70 kg

Niños y adolescentes de hasta 14 años:

Las dosis para este grupo etario que se indican a continuación son valores promedio como guía. La dosis exacta debe ajustarse individualmente según la edad, el estadio de desarrollo y la enfermedad prevalente.

Dosis diaria de los 3 a los 5 años de edad:

15 ml/kg PC $\triangleq$ 1,5 g de aminoácidos/kg PC

Dosis diaria de los 6 a los 14 años de edad:

10 ml/kg PC $\triangleq$ 1,0 g de aminoácidos/kg PC

Velocidad máxima de infusión:

1 ml/kg PC/h $\triangleq$ 0,1 g de aminoácidos/kg PC/h

Forma y duración de la administración

Uso intravenoso (infusión venosa central).

Puede administrarse todo el tiempo que haya una indicación para la nutrición parenteral.

Aminoplasma B. Braun 10% es sólo un componente de la nutrición parenteral. En la nutrición parenteral, el aporte de aminoácidos debe combinarse con el aporte de fuentes de calorías, ácidos grasos esenciales, electrolitos, vitaminas y oligoelementos.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica-Uso Institucional

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.
- Inserto versión 06.2012 correspondiente al producto en referencia.

Acta No. 03 de 2015

Página 102 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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 1000 mL de solución contienen:

Isoleucina	5.00	g
Leucina	8.90	g
Lisina acetato (equivalente a lisina 4.07 g)	5.74	g
Lisina monohidrato (equivalente a lisina 2.78 g)	3.12	g
Metionina	4.40	g
Fenilalanina	4.70	g
Treonina	4.20	g
Triptófano	1.60	g
Valina	6.20	g
Arginina	11.50	g
Histidina	3.00	g
Alanina	10.50	g
Glicina	12.00	g
Ácido aspártico	5.60	g
Ácido glutámico	7.20	g
Prolina	5.50	g
Serina	2.30	g
Tirosina	0.40	g

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Fuente de aminoácidos como sustrato para la síntesis de proteínas en la nutrición parenteral, en casos en los que la nutrición por vía oral o enteral es imposible, insuficiente o está contraindicada.

En la nutrición parenteral, las infusiones de aminoácidos siempre deben combinarse con un adecuado aporte calórico, p. ej., bajo la forma de infusiones de hidratos de carbono.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los aminoácidos presentes en la solución
- Anomalías congénitas del metabolismo de los aminoácidos
- Trastornos circulatorios graves con riesgo de vida (p. ej., shock)
- Hipoxia
- Acidosis metabólica
- Hepatopatía avanzada
- Insuficiencia renal grave sin acceso a la hemodiálisis o la hemofiltración
- Uso en niños menores de 2 años
- Contraindicaciones generales para la terapia por infusión:
 - Insuficiencia cardíaca no compensada
 - Eedema pulmonar agudo
 - Hiperhidratación

Precauciones y Advertencias:

Aminoplasma B. Braun 10% debe administrarse sólo después de una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos, en casos de trastornos del metabolismo ácido de un origen distinto al mencionado bajo “Contraindicaciones”.

La deshidratación hipotónica debe corregirse mediante el aporte adecuado de líquidos y electrolitos, antes de la nutrición parenteral.

En casos de hipocalcemia y/o hiponatremia deben administrarse las cantidades adecuadas de potasio y/o sodio.

En pacientes con insuficiencia hepática o renal, la dosis debe ajustarse según los requerimientos individuales.

Debe tenerse cuidado en los pacientes con aumento de la osmolaridad sérica.

Deben vigilarse a intervalos regulares los electrolitos séricos, la glucemia, el balance de líquidos, el equilibrio ácido-base y la función renal (BUN, creatinina).

El monitoreo debe incluir también la determinación de proteínas séricas y pruebas de función hepática.

Debe tenerse cuidado con la administración de grandes volúmenes de líquidos por infusión a pacientes con insuficiencia cardíaca.

Aminoplasma B. Braun 10% puede usarse como parte de un régimen de nutrición parenteral total, en combinación con cantidades adecuadas de suplementos energéticos (soluciones de hidratos de carbono, emulsiones grasas), vitaminas, oligoelementos y electrolitos.

El sitio de infusión debe revisarse diariamente en busca de signos de inflamación o infección.

Reacciones adversas:

En general, pueden presentarse efectos indeseables que, sin embargo, no están específicamente relacionados con este producto sino con la nutrición parenteral, en especial al comienzo de ésta.

Poco frecuentes (< 1:100 a $\geq$ 1:1 000 de los pacientes tratados)

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos

Trastornos generales: dolor de cabeza, escalofríos, fiebre

Interacciones: Ninguna conocida

Dosificación y Grupo Etario:

La posología se ajustará según las necesidades individuales de aminoácidos, electrolitos y líquidos, dependiendo de las condiciones clínicas del paciente (estado nutricional y grado de catabolismo debido a la enfermedad subyacente).

Adultos y adolescentes de 15 a 17 años:

Dosis diaria promedio:

**10 a 20 ml/kg de peso corporal (PC) $\triangleq$ 1,0 a 2,0 g de aminoácidos/kg PC
 $\triangleq$ 700 a 1 400 ml para un paciente de 70 kg**

Dosis diaria máxima:

**20 ml/kg PC $\triangleq$ 2,0 g de aminoácidos/kg PC
 $\triangleq$ 140 g de aminoácidos para un paciente de 70 kg
 $\triangleq$ 1 400 ml para un paciente de 70 kg**

Velocidades de infusión y de goteo máximas, respectivamente:

1 ml/kg PC/h $\triangleq$ 0,1 g de aminoácidos/kg PC/h

Acta No. 03 de 2015

Página 105 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

± 25 gotas/min para un paciente de 70 kg
± 1,17 ml/min para un paciente de 70 kg

Niños y adolescentes de hasta 14 años:

Las dosis para este grupo etario que se indican a continuación son valores promedio como guía. La dosis exacta debe ajustarse individualmente según la edad, el estadio de desarrollo y la enfermedad prevalente.

Dosis diaria de los 3 a los 5 años de edad:

15 ml/kg PC ± 1,5 g de aminoácidos/kg PC

Dosis diaria de los 6 a los 14 años de edad:

10 ml/kg PC ± 1,0 g de aminoácidos/kg PC

Velocidad máxima de infusión:

1 ml/kg PC/h ± 0,1 g de aminoácidos/kg PC/h

Forma y duración de la administración

Uso intravenoso (infusión venosa central).

Puede administrarse todo el tiempo que haya una indicación para la nutrición parenteral.

Aminoplasma B. Braun 10% es sólo un componente de la nutrición parenteral. En la nutrición parenteral, el aporte de aminoácidos debe combinarse con el aporte de fuentes de calorías, ácidos grasos esenciales, electrolitos, vitaminas y oligoelementos.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica-Uso Institucional

Norma Farmacológica: 21.4.2.3.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 06.2012, 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.

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Acta No. 03 de 2015

Página 106 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

3.1.3.1. ABCERTIN®

Expediente : 20078260
Radicado : 2014070171/2014155669
Fecha : 2014/11/26
Interesado : Tecnofarma S.A.
Fabricante : Korea Vaccine Co.

Composición: Cada frasco ampolla contiene 212 UI de imiglucerasa

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones: Abcertin® (imiglucerasa inyectable) está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo para los pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1 que presentan una o más de las siguientes condiciones:

- Anemia tras exclusión de otras causas, como la deficiencia de hierro.
- Trombocitopenia.
- Enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, como la deficiencia de vitamina D.

Hepatomegalia o esplenomegalia

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a los excipientes de este medicamento

Precauciones:

Embarazo:

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con Abcertin®. Tampoco se sabe si Abcertin® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Abcertin® no debe administrarse durante el embarazo, excepto cuando la indicación y necesidad son claras y el beneficio potencial es juzgado por el médico para justificar sustancialmente el riesgo.

La experiencia limitada de 150 resultados de embarazo (basadas principalmente en notificaciones espontáneas y revisión de la literatura) sugiere que el uso de

imiglucerasa es beneficioso para controlar la enfermedad de Gaucher subyacente en el embarazo. Además, estos datos indican que no hubo malformaciones fetales relacionadas al uso de imiglucerasa, a pesar de que la evidencia estadística es baja. La muerte fetal ha sido notificada en raras ocasiones, aunque no está claro si estuvo relacionada con el uso de imiglucerasa o a la enfermedad de Gaucher subyacente.

En pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher y quienes tengan la intención de quedar embarazadas, es necesaria una evaluación del tratamiento, sus riesgos y beneficios para cada embarazo. Las pacientes que tienen la enfermedad de Gaucher y quedan embarazadas pueden experimentar un período de mayor actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Esto incluye un mayor riesgo de manifestaciones esqueléticas, exacerbación de la citopenia, hemorragia y un aumento de la necesidad de transfusión. Tanto en el embarazo como en la lactancia, se sabe que se afecta la homeostasis del calcio de la madre y se acelera el recambio óseo. Esto puede contribuir a empeorar el estado esquelético en la enfermedad de Gaucher.

En mujeres que nunca recibieron tratamiento se las debe aconsejar para iniciar el tratamiento antes de la concepción con el fin de alcanzar la salud óptima. En las mujeres que ya reciben Abcertin[®], debe ser considerada la continuación del tratamiento durante el embarazo. Es necesario el monitoreo estrecho del embarazo y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher, para la individualización de la dosis de acuerdo con las necesidades del paciente y la respuesta terapéutica.

Lactancia:

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana.

La lactancia afecta la homeostasis del calcio de la madre y se acelera el recambio óseo. Esto puede contribuir a empeorar el estado esquelético en la enfermedad de Gaucher.

Advertencias:

Hipersensibilidad:

No se han reportado casos de formación de anticuerpos IgG contra Abcertin[®]. Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados y testeados a la fecha, han desarrollado anticuerpos IgG contra imiglucerasa durante el primer año de tratamiento. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos IgG lo hicieron dentro de los 6 meses de tratamiento y raramente desarrollaron anticuerpos luego de 12 meses de tratamiento. Se sugiere que los pacientes con sospecha de una disminución de la respuesta al tratamiento deben controlarse periódicamente para detectar la formación de anticuerpos IgG contra imiglucerasa.

Acta No. 03 de 2015

Página 108 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Aproximadamente el 46% de los pacientes con anticuerpos IgG detectables experimentaron síntomas de hipersensibilidad. Los pacientes con anticuerpos frente a imiglucerasa tienen un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente experimenta una reacción que se sospeche sea de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas de anticuerpos frente a imiglucerasa. Sin embargo, todos los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad no tienen anticuerpos IgG en un nivel detectable. Los pacientes que han desarrollado anticuerpos o síntomas de hipersensibilidad deben ser tratados con precaución cuando se administra Abcertin® (imiglucerasa). Al igual que con cualquier producto proteínico intravenoso, son posibles las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico graves, pero ocurren con poca frecuencia. Si se producen estas reacciones, debe suspenderse inmediatamente la infusión de Abcertin® y comenzarse el tratamiento médico adecuado. Los estándares médicos actuales para el tratamiento de una emergencia deben ser respetados. Las reacciones anafilactoides han sido reportadas en menos del 1% de la población de pacientes. La mayoría de los pacientes han continuado con éxito la terapia después de una reducción en la tasa de infusión y el tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides.

Generales:

No se reportaron casos de hipertensión pulmonar, neumonía en los pacientes que recibieron Abcertin®. Sin embargo, en menos de 1% de la población de Pacientes que recibieron tratamiento con imiglucerasa, se observaron casos de hipertensión pulmonar y neumonía. La hipertensión pulmonar y la neumonía son complicaciones conocidas de la enfermedad de Gaucher y se han observado tanto en los pacientes que recibieron como en los que no recibieron imiglucerasa. Por lo tanto no se ha establecido una relación causal con imiglucerasa. Los pacientes con síntomas respiratorios y en ausencia de fiebre, deben ser evaluados para detectar la presencia de hipertensión. El tratamiento con imiglucerasa debe ser dirigido por médicos con conocimiento en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se notificaron en los pacientes a los que se les administró Abcertin® en un estudio clínico de fase II, se describen a continuación. La mayoría de las respuestas fueron de intensidad leve o moderada y sin relevancia, en relación con esta droga.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Nº de pacientes y %	Tipo
Infecciones e infestaciones (4)	Nasofaringitis	3 (60%)	Leve
	Tonsilitis	1 (20%)	Moderada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (2)	Artralgia	1 (20%)	Leve
Trastornos gastrointestinales (2)	Diarrea	1 (20%)	Leve
	Dolor abdominal	1 (20%)	Leve
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (1)	Tos	1 (20%)	Leve
Trastornos del aparato reproductor y de la mama (1)	Flujo vaginal	1 (20%)	Leve

A través de los estudios y referencias clínicas sobre imiglucerasa, las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema y frecuencia (frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$) y raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$)) en la tabla de abajo. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del Sistema Nervioso	Poco frecuentes	Mareos, cefalea, parestesia
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia, cianosis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Enrojecimiento, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos, náuseas, calambres abdominales, diarrea
Trastornos del sistema inmune	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
	Raros	Reacciones anafilacoides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Urticaria/angioedema, prurito, rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Artralgia, dolor de espalda
Trastornos generales y del sitio de administración	Poco frecuentes	Molestias, quemazón, hinchazón y absceso estéril en el sitio de infusión, malestar en el pecho, fiebre, escalofríos, fatiga

Algunas de las reacciones adversas se relacionaron con la vía de administración. Estas incluyen malestar, prurito, ardor, hinchazón o absceso estéril en el lugar de la punción venosa.

En aproximadamente el 6,6% de los pacientes se han observado síntomas sugestivos de hipersensibilidad. La aparición de tales síntomas ocurrieron durante o poco tiempo después de las infusiones; estos síntomas son: prurito, enrojecimiento, urticaria, angioedema, molestias en el pecho, disnea, tos, cianosis e hipotensión. También se han reportado reacciones anafilactoides.

Cada uno de estos eventos ocurrieron en <1,5% de la población total de pacientes. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides y la reducción de la velocidad de infusión han permitido continuar con el uso de imiglucerasa en la mayoría de los pacientes.

Otras reacciones adversas que se han comunicado en aproximadamente el 6,5% de los pacientes tratados con imiglucerasa incluyen: náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea, erupción cutánea, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, mareos, escalofríos, dolor de espalda y taquicardia. Cada uno de estos eventos ocurrieron en <1,5% de la población total de pacientes.

En la experiencia post-comercialización de imiglucerasa, las tasas de incidencia de los reportes espontáneos de reacciones adversas, no se pueden calcular. A partir de esta base de datos, los eventos adversos más comúnmente informados en los niños (edades 2-12 años) incluyeron:

disnea, fiebre, náuseas, rubor, vómitos y tos. Mientras que en los adolescentes (edades >12-16 años) y en adultos (edades >16 años) los eventos más frecuentes fueron: dolor de Cabeza, prurito y rash.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción.

Dosificación y Grupo Etario:

Abcertin® (imiglucerasa inyectable) se administra en infusión intravenosa durante 1-2 horas. La dosis debe ser individualizada para cada paciente. Las dosis iniciales van desde 2,5 U/kg de peso corporal 3 veces a la semana a 60 U/kg una vez cada 2 semanas. La dosis de 60 U/kg cada 2 semanas es la dosis de la que se dispone de más datos. La gravedad de la enfermedad puede determinar que se inicie el tratamiento a una dosis relativamente alta o la administración sea relativamente frecuente. El ajuste de la dosis debe hacerse sobre una base individual y la misma puede aumentarse o disminuirse, en

base al logro de los objetivos terapéuticos según los resultados de las evaluaciones integrales de rutina en relación a las manifestaciones clínicas del paciente.

Vía de Administración: Intravenosa

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. 2014010682 generado por concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.1.5., en el sentido de allegar justificación del número de pacientes en el estudio clínico presentado, información que complementa el proceso de producción, certificación de que el producto que se va a comercializar en Colombia es el mismo con el cual se realizaron los estudios clínicos presentados, información de los países en los cuales se está comercializando el producto y reporte de seguridad sobre el uso del producto en los países anteriormente citados, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de la evaluación farmacológica.
- Aprobación del inserto allegado bajo el 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 este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

3.1.3.2. NOVOLIN® 70/30

Expediente : 20087497
Radicado : 2014170109
Fecha : 18/12/2014
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada mL contiene 100 UI de insulina humana

Forma farmacéutica: Suspensión para inyección

Indicaciones: Tratamiento de diabetes mellitus.

Acta No. 03 de 2015

Página 112 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

La dosificación inadecuada o el abandono del tratamiento, en especial en la diabetes tipo 1, puede conducir a hiperglucemia. Por lo general, los primeros síntomas de hiperglucemia se establecen gradualmente, en un periodo de horas o días. Incluyen sed, aumento de la frecuencia de las micciones, náusea, vómito, somnolencia, piel seca enrojecida, boca seca, pérdida del apetito así como aliento cetónico. En la diabetes tipo 1, los eventos hiperglucémicos no tratados suelen conducir a la larga a cetoacidosis diabética, que es potencialmente mortal.

La hipoglucemia puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con el requerimiento de insulina

La omisión de una comida o el ejercicio extenuante no planeado pueden conducir a hipoglucemia. Los pacientes, cuyo control glucémico esté mayormente mejorado, por ejemplo, que estén con terapia intensificada de insulina, pueden presentar un cambio en sus síntomas de advertencia de hipoglucemia y deben ser advertidos de esto. Es posible que los síntomas de advertencia desaparezcan en pacientes con diabetes de mucho tiempo de evolución.

Es indispensable que la transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina se lleve a cabo bajo supervisión médica estricta. Los cambios en concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, insulina análoga) y/o método de fabricación pueden resultar en la necesidad de un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® 70/30 de otro tipo de insulina, pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un cambio en la dosis de la que utilizaban con su insulina habitual. En casos de requerir un ajuste cuando se haga el cambio del paciente a Novolin® 70/30, este puede hacerse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Al igual que con cualquier terapia con insulina, pueden presentarse reacciones en el sitio de la inyección e incluir dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y comezón.

La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones suelen resolverse en unos pocos días hasta unas cuantas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de la inyección pueden requerir la suspensión de Novolin®. 70/30

Acta No. 03 de 2015

Página 113 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Unos cuantos pacientes, que han presentado reacciones de hipoglucemia después de transferirlos de una insulina de origen animal, han informado que los síntomas tempranos de advertencia de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que habían presentado con su insulina previa.

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, es indispensable advertir a los pacientes a que consulten con su médico, debido a que esto significa que el paciente debe recibir insulina y sus comidas en diferentes horarios.

Las suspensiones de insulina no deben utilizarse en bombas de infusión.

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina

Se ha informado de casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se utilizaron tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para desarrollarla. Es indispensable tener esto presente al considerar la combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. En caso de utilizar la combinación, los pacientes deben ser observados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Habrán de suspenderse las tiazolidindionas en caso del deterioro de síntomas cardíacos.

Reacciones adversas: La reacción adversa que con mayor frecuencia se informa durante el tratamiento es hipoglucemia. En los estudios clínicos y durante el uso comercializado, las frecuencias de hipoglucemia varían con la población de pacientes, regímenes de dosis y nivel del control glucémico, favor de ver la sección c más adelante.

Al inicio del tratamiento con insulina, pueden presentarse anomalías de refracción, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y comezón en el sitio de inyección). Estas reacciones suelen ser de naturaleza transitoria. La mejoría rápida del control glucémico puede relacionarse con neuropatía dolorosa aguda, que suele ser reversible. La intensificación de la terapia con insulina con mejoría abrupta del control glucémico puede relacionarse con empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, si bien la mejoría largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones anafilácticas

La presencia de reacciones de hipersensibilidad generalizada (que incluyen eritema cutáneo generalizado, prurito, sudoración, malestar gastrointestinal, edema angioneurótico, dificultades para respirar, palpitaciones, reducción de la presión arterial

y desmayo/pérdida de la consciencia) es muy rara pero pueden potencialmente poner en peligro la vida.

Hipoglucemia

La reacción adversa que con mayor frecuencia se reporta es hipoglucemia. Puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado elevada en relación con el requerimiento de insulina. La hipoglucemia grave puede conducir a inconsciencia y/o convulsiones y puede resultar en alteración temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia suelen presentarse súbitamente. Pueden incluir sudoración fría, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para la concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios visuales, cefalea, náusea y palpitaciones.

Lipodistrofia

La lipodistrofia está reportada como infrecuente. La lipodistrofia puede presentarse en el sitio de la inyección.

Interacciones: Se conoce que algunos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir el requerimiento de insulina del paciente: Productos hipoglucemiantes orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), beta-bloqueadores no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden incrementar el requerimiento de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpatomiméticos, hormona del crecimiento y danazol.

Los beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retardo en la recuperación de la hipoglucemia.

Octreótido/lanreótido pueden incrementar o disminuir el requerimiento de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina.

Vía de administración: Vía subcutánea

Dosificación y grupo etario: Novolin® 70/30 es una insulina de acción dual. Es una formulación bifásica que contiene insulina de acción rápida y de acción prolongada.

Los productos premezclados de insulina suelen administrarse una o dos veces al día cuando se busca un efecto inicial rápido junto con un efecto más prolongado.

Dosificación

La dosificación es individual y está determinada según las necesidades del paciente. Los requerimientos de insulina suelen estar entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. Los requerimientos diarios de insulina pueden ser mayores en pacientes con resistencia a la insulina (p.ej., durante la pubertad o debido a obesidad) y menores en pacientes con producción de insulina endógena residual

Ajuste de la dosificación

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y trastornos que cursan con fiebre, por lo general incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes. Patologías concomitantes en el riñón, hígado o afectan las glándulas adrenales, la hipófisis o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Asimismo, puede ser necesario un ajuste de la dosis si los pacientes cambian su actividad física o su dieta habitual. El ajuste de la dosis puede ser necesario cuando se transfieren pacientes de una preparación de insulina a otra.

Condición de venta: Con formula 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:

- Aprobación de la evaluación farmacológica para continuar con el proceso de Renovación de Registro Sanitario
- Aprobación del inserto No. 8-0191-50-011-1 Basado en STF 2011- STF Q3 2012.

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 de diabetes mellitus.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

La dosificación inadecuada o el abandono del tratamiento, en especial en la diabetes tipo 1, puede conducir a hiperglucemia. Por lo general, los primeros síntomas de hiperglucemia se establecen gradualmente, en un periodo de horas o días. Incluyen sed, aumento de la frecuencia de las micciones, náusea, vómito, somnolencia, piel seca enrojecida, boca seca, pérdida del apetito así como aliento cetónico. En la diabetes tipo 1, los eventos hiperglucémicos no tratados suelen conducir a la larga a cetoacidosis diabética, que es potencialmente mortal.

La hipoglucemia puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con el requerimiento de insulina

La omisión de una comida o el ejercicio extenuante no planeado pueden conducir a hipoglucemia. Los pacientes, cuyo control glucémico esté mayormente mejorado, por ejemplo, que estén con terapia intensificada de insulina, pueden presentar un cambio en sus síntomas de advertencia de hipoglucemia y deben ser advertidos de esto. Es posible que los síntomas de advertencia desaparezcan en pacientes con diabetes de mucho tiempo de evolución.

Es indispensable que la transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina se lleve a cabo bajo supervisión médica estricta. Los cambios en concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, insulina análoga) y/o método de fabricación pueden resultar en la necesidad de un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® 70/30 de otro tipo de insulina, pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un cambio en la dosis de la que utilizaban con su insulina habitual. En casos de requerir un ajuste cuando se haga el cambio del paciente a Novolin® 70/30, este puede hacerse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Al igual que con cualquier terapia con insulina, pueden presentarse reacciones en el sitio de la inyección e incluir dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y comezón.

La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones suelen resolverse en unos pocos días hasta unas cuantas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de la inyección pueden requerir la suspensión de Novolin® 70/30

Unos cuantos pacientes, que han presentado reacciones de hipoglucemia después de transferirlos de una insulina de origen animal, han informado que los síntomas tempranos de advertencia de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que habían presentado con su insulina previa.

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, es indispensable advertir a los pacientes a que consulten con su médico, debido a que esto significa que el paciente debe recibir insulina y sus comidas en diferentes horarios.

Las suspensiones de insulina no deben utilizarse en bombas de infusión.

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina

Se ha informado de casos de insuficiencia cardiaca congestiva cuando se utilizaron tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para desarrollarla. Es indispensable tener esto presente al considerar la combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. En caso de utilizar la combinación, los pacientes deben ser observados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema. Habrán de suspenderse las tiazolidindionas en caso del deterioro de síntomas cardíacos.

Reacciones adversas: La reacción adversa que con mayor frecuencia se informa durante el tratamiento es hipoglucemia. En los estudios clínicos y durante el uso comercializado, las frecuencias de hipoglucemia varían con la población de pacientes, regímenes de dosis y nivel del control glucémico, favor de ver la sección c más adelante.

Al inicio del tratamiento con insulina, pueden presentarse anomalías de refracción, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y comezón en el sitio de inyección). Estas reacciones suelen ser de naturaleza transitoria. La mejoría rápida del control glucémico puede relacionarse con neuropatía dolorosa aguda, que suele ser reversible. La intensificación de la terapia con insulina con mejoría abrupta del control glucémico puede relacionarse con empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, si bien la mejoría largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones anafilácticas

La presencia de reacciones de hipersensibilidad generalizada (que incluyen eritema cutáneo generalizado, prurito, sudoración, malestar gastrointestinal, edema angioneurótico, dificultades para respirar, palpitaciones, reducción de la presión arterial y desmayo/pérdida de la consciencia) es muy rara pero pueden potencialmente poner en peligro la vida.

Hipoglucemia

La reacción adversa que con mayor frecuencia se reporta es hipoglucemia. Puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado elevada en relación con el requerimiento de insulina. La hipoglucemia grave puede conducir a inconsciencia y/o convulsiones y puede resultar en alteración temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia suelen presentarse súbitamente. Pueden incluir sudoración fría, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para la concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios visuales, cefalea, náusea y palpitaciones.

Lipodistrofia

La lipodistrofia está reportada como infrecuente. La lipodistrofia puede presentarse en el sitio de la inyección.

Interacciones: Se conoce que algunos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir el requerimiento de insulina del paciente: Productos hipoglucemiantes orales, inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), beta-bloqueadores no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden incrementar el requerimiento de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpatomiméticos, hormona del crecimiento y danazol.

Los beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retardo en la recuperación de la hipoglucemia.

Octreótido/lanreótido pueden incrementar o disminuir el requerimiento de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina.

Vía de administración: Vía subcutánea

Dosificación y grupo etario: Novolin® 70/30 es una insulina de acción dual. Es una formulación bifásica que contiene insulina de acción rápida y de acción prolongada.

Los productos premezclados de insulina suelen administrarse una o dos veces al día cuando se busca un efecto inicial rápido junto con un efecto más prolongado.

Dosificación

La dosificación es individual y está determinada según las necesidades del paciente. Los requerimientos de insulina suelen estar entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. Los requerimientos diarios de insulina pueden ser mayores en pacientes con resistencia a la insulina (p.ej., durante la pubertad o debido a obesidad) y menores en pacientes con producción de insulina endógena residual

Ajuste de la dosificación

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y trastornos que cursan con fiebre, por lo general incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes. Patologías concomitantes en el riñón, hígado o afectan las glándulas adrenales, la hipófisis o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina. Asimismo, puede ser necesario un ajuste de la dosis si los pacientes cambian su actividad física o su dieta habitual. El ajuste de la dosis puede ser necesario cuando se transfieren pacientes de una preparación de insulina a otra.

Condición de venta: Con fórmula médica.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión No. 8-0191-50-011-1 Basado en STF 2011- STF Q3 2012, para el producto de la referencia.

3.1.3.3. CIMAHER

Expediente : 20086153
Radicado : 2014157585
Fecha : 2014/11/28
Interesado : Laboratorios Delta S.A.
Fabricante : Cimab S.A.

Acta No. 03 de 2015

Página 120 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada mL contiene 5 mg de nimotuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado ANTI- EGF-R H-R3)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones comerciales: Bulbo por 10 mL de cimaher 5 mg/mL; caja x 4 bulbos c/u por 10 mL de cimaher 5 mg/mL

Indicaciones: Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados. En combinación con radioterapia está indicado en pacientes portadores de tumores epiteliales de cabeza y cuello en etapas avanzadas. En combinación con radioterapia, está indicado en pacientes adultos con glioblastoma multiforme (GBM).

Contraindicaciones y advertencias: Debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anticuerpo murino: IOR EGF/R3, que presenten antecedentes de hipersensibilidad a este u otro producto derivado de células superiores u otro componente de este producto. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial. No se recomienda su uso en embarazo y lactancia.

Precauciones: Debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con anticuerpos murinos. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas que pudieran presentarse tras la administración consisten en reacciones leves o moderadas del tipo de temblores, escalofríos, náuseas, cefalea, vómito, anemia, hipotensión o hipertensión arterial. Otras reacciones menos frecuentes que se pudieran presentar consisten en somnolencia, desorientación, mialgias, disfasia motora, lenguaje incoherente, sequedad bucal, enrojecimiento facial, debilidad en los miembros inferiores, aumento de creatinina, leucopenia, hematuria, dolor torácico y cianosis peribucal.

Interacciones: Se ha demostrado sinergismo o potenciación de la actividad anti tumoral cuando se usan otros inhibidores del EGFR en combinación con quimioterapia.

Dosificación y grupo etario: La dosis recomendada es 200 o 400 mg administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas concomitantemente con radioterapia y/o quimioterapia.

Posteriormente se administrara una dosis de 200 mg o 400 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el paciente presente progresión de la enfermedad.

Vía de administración: 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 la evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita aprobación del inserto versión 02 noviembre 2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto con el fin de solicitar al Grupo de Farmacovigilancia - Grupo Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos un análisis de la información postcomercialización para evaluar si el balance riesgo-beneficio del producto continua siendo favorable.

**3.1.3.4. SYNAGIS® 50 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN
SYNAGIS® 100 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN**

Expediente : 20085777
Radicado : 2014154179
Fecha : 2014/11/25
Interesado : AbbVie SAS
Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG

Composición:

Cada vial contiene 50 mg de palivizumab
Cada vial contiene 100 mg de palivizumab

Forma farmacéutica: Solución para Inyección.

Presentaciones comerciales:

- Synagis 50 mg: Vial de vidrio tipo I, que contiene 0.5 mL de solución de palivizumab para inyección.

- Synagis 100 mg: Vial de vidrio tipo I, que contiene 1 mL de solución de palivizumab para inyección.

Indicaciones: Palivizumab está indicado para la prevención de la enfermedad grave del tracto respiratorio inferior causada por el virus sincitial respiratorio (VSR) en pacientes pediátricos en alto riesgo de contraer enfermedad por VSR.

Se ha establecido la seguridad y eficacia en niños con displasia broncopulmonar (DBP), niños prematuros (edad gestacional menor o igual a 35 semanas), y en niños con enfermedad cardíaca congénita (CHD por sus siglas en inglés) hemodinámicamente significativa.

Contraindicaciones: Palivizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Palivizumab o a cualquiera de sus excipientes. También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

Precauciones y Advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas incluyendo casos muy raros de anafilaxia y shock anafiláctico, luego de la administración de Palivizumab. En algunos casos, muertes han sido reportadas.

Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad severa, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico deben estar disponibles para uso inmediato luego de la administración de Palivizumab. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad severa, debe discontinuarse la terapia con Palivizumab. Al igual que con otros agentes administrados a esta población, si se producen reacciones de hipersensibilidad más leves, debe tenerse precaución al volver a administrar Palivizumab.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Palivizumab debe administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación

Una infección aguda o enfermedad febril moderada a severa puede justificar retardar el uso de Palivizumab, a menos que, en opinión del médico, el retrasar la administración de Palivizumab conlleve a un riesgo mayor. Una enfermedad febril leve, tal como una infección respiratoria superior leve, normalmente no es razón para aplazar la administración de palivizumab.

Reacciones adversas:

Acta No. 03 de 2015

Página 123 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se muestran los eventos adversos al menos posiblemente relacionados a una causa asociada a Palivizumab (RAM) por sistema/órgano y frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) en estudios llevados a cabo en pacientes pediátricos prematuros y con displasia broncopulmonar, y en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita (Tabla 1).

Tabla 1 Resumen de Reacciones Adversas al Medicamento en Estudios Clínicos de Profilaxis con Poblaciones Pediátricas Prematuras y con Displasia Broncopulmonar o Poblaciones pediátricas con Enfermedad cardíaca congénita (Estudios IMPact-VSR y CHD) *		
SISTEMA/ÓRGANO Según MedDRA	Frecuencia	RAM
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy común	Pirexia
	Común	Reacción en el sitio de inyección

* Para obtener una descripción completa del estudio, ver la sección estudios clínicos.

Estudios de la formulación líquida:

Dos estudios clínicos fueron conducidos para comparar directamente las formulaciones líquida y liofilizada de Palivizumab. En el primer estudio, todos los 153 infantes prematuros recibieron ambas formulaciones en diferentes secuencias. En el segundo estudio, 211 y 202 infantes prematuros o niños con enfermedad pulmonar crónica, recibieron Palivizumab líquido y liofilizado, respectivamente. En dos estudios adicionales, Palivizumab líquido fue utilizado como un control activo (3918 sujetos pediátricos) para evaluar un anticuerpo monoclonal investigacional para la profilaxis de enfermedad VSR seria en infantes prematuros o niños con DPB o CHD hemodinámicamente significativa. La tasa general y el patrón de eventos adversos, la discontinuación del estudio del fármaco debido a RAMs y el número de muertes reportadas en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante el desarrollo clínico de programas para la formulación liofilizada. Las muertes fueron consideradas como no relacionadas a Palivizumab y no se identificaron nuevos RAMs en estos estudios.

Experiencia Postcomercialización:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con la terapia con Palivizumab. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición a Palivizumab.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune:
Anafilaxia, shock anafiláctico (en algunos casos se han reportado muertes)

Trastornos del sistema nervioso:
Convulsión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Urticaria

El esquema de tratamiento con Palivizumab y los eventos adversos se monitorizaron en un grupo de aproximadamente 20,000 lactantes estudiados a través de un registro de cumplimiento del paciente, el programa REACH. De este grupo, 1250 lactantes enrolados recibieron 6 inyecciones, 183 lactantes recibieron 7 inyecciones y 27 lactantes recibieron 8 ó 9 inyecciones, cada uno respectivamente. Los eventos adversos observados en los pacientes luego de la sexta dosis o más a partir de este registro así como a través de la vigilancia de rutina postcomercialización, fueron similares en cuanto a naturaleza y frecuencia, a aquellos observados después de las 5 dosis iniciales.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre fármacos; sin embargo, no se han descrito interacciones hasta la fecha. En el estudio IMPact-VSR, la proporción de pacientes en los grupos tratados con placebo y palivizumab que recibieron las vacunas infantiles de rutina, vacuna contra la influenza, broncodilatadores o corticosteroides fue similar y no se observó un incremento de las reacciones adversas entre los pacientes que recibieron estos agentes en ninguno de los dos grupos. Debido a que el anticuerpo monoclonal es específico para VSR, no se espera que palivizumab interfiera con la respuesta inmune a vacunas, incluyendo vacunas virales vivas.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco:

Palivizumab puede interferir con pruebas de diagnóstico inmunológico de VSR, así como con algunas pruebas basadas en la detección de antígenos. Adicionalmente, palivizumab inhibe la replicación de virus en cultivos celulares y, por ello, puede también interferir con pruebas de cultivos virales. Palivizumab no interfiere con pruebas de Reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa. La interferencia en las pruebas podría llevar a falsos negativos en los resultados del diagnóstico de VSR. Por tanto, los resultados de

las pruebas de diagnóstico, cuando se obtengan, deben ser utilizados juntamente con hallazgos clínicos para orientar la decisión médica.

Dosificación y grupo etario:

Dosificación: La dosis recomendada de Palivizumab es 15 mg/Kg de peso corporal, administrada una vez al mes durante periodos anticipados de riesgo de VSR en la comunidad

Grupo etario: neonatos de ≤ 6 meses de edad con antecedentes de prematurez (≤ 35 semanas de gestación)

Vía de administración: 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 los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia
- Inserto versión CCDS02821213 Diciembre 2013
- Información para prescribir versión CCDS02821213 Diciembre 2013

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 vial contiene 50 mg de palivizumab

Cada vial contiene 100 mg de palivizumab

Forma farmacéutica: Solución para Inyección.

Presentaciones comerciales:

- Synagis 50 mg: Vial de vidrio tipo I, que contiene 0.5 mL de solución de palivizumab para inyección.

- Synagis 100 mg: Vial de vidrio tipo I, que contiene 1 mL de solución de palivizumab para inyección.

Indicaciones: Palivizumab está indicado para la prevención de la enfermedad grave del tracto respiratorio inferior causada por el virus sincitial respiratorio (VSR) en pacientes pediátricos en alto riesgo de contraer enfermedad por VSR.

Se ha establecido la seguridad y eficacia en niños con displasia broncopulmonar (DBP), niños prematuros (edad gestacional menor o igual a 35 semanas), y en niños con enfermedad cardíaca congénita (CHD por sus siglas en inglés) hemodinámicamente significativa.

Contraindicaciones: Palivizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Palivizumab o a cualquiera de sus excipientes. También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

Precauciones y Advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas incluyendo casos muy raros de anafilaxia y shock anafiláctico, luego de la administración de Palivizumab. En algunos casos, muertes han sido reportadas.

Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad severa, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico deben estar disponibles para uso inmediato luego de la administración de Palivizumab. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad severa, debe discontinuarse la terapia con Palivizumab. Al igual que con otros agentes administrados a esta población, si se producen reacciones de hipersensibilidad más leves, debe tenerse precaución al volver a administrar Palivizumab.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Palivizumab debe administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación

Una infección aguda o enfermedad febril moderada a severa puede justificar retardar el uso de Palivizumab, a menos que, en opinión del médico, el retrasar la administración de Palivizumab conlleve a un riesgo mayor. Una enfermedad febril leve, tal como una infección respiratoria superior leve, normalmente no es razón para aplazar la administración de palivizumab.

Reacciones adversas:

Se muestran los eventos adversos al menos posiblemente relacionados a una causa asociada a Palivizumab (RAM) por sistema/órgano y frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) en estudios llevados a cabo en pacientes pediátricos prematuros y con displasia broncopulmonar, y en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita (Tabla 1).

Tabla 1 Resumen de Reacciones Adversas al Medicamento en Estudios Clínicos de Profilaxis con Poblaciones Pediátricas Prematuras y con Displasia Broncopulmonar o Poblaciones pediátricas con Enfermedad cardíaca congénita (Estudios IMPact-VSR y CHD) *		
SISTEMA/ÓRGANO Según MedDRA	Frecuencia	RAM
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy común Común	Pirexia Reacción en el sitio de inyección

* Para obtener una descripción completa del estudio, ver la sección estudios clínicos.

Estudios de la formulación líquida:

Dos estudios clínicos fueron conducidos para comparar directamente las formulaciones líquida y liofilizada de Palivizumab. En el primer estudio, todos los 153 infantes prematuros recibieron ambas formulaciones en diferentes secuencias. En el segundo estudio, 211 y 202 infantes prematuros o niños con enfermedad pulmonar crónica, recibieron Palivizumab líquido y liofilizado, respectivamente. En dos estudios adicionales, Palivizumab líquido fue utilizado como un control activo (3918 sujetos pediátricos) para evaluar un anticuerpo monoclonal investigacional para la profilaxis de enfermedad VSR seria en infantes prematuros o niños con DPB o CHD hemodinámicamente significativa. La tasa general y el patrón de eventos adversos, la discontinuación del estudio del fármaco debido a RAMs y el número de muertes reportadas en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante el desarrollo clínico de programas para la formulación liofilizada. Las muertes fueron consideradas como no relacionadas a Palivizumab y no se identificaron nuevos RAMs en estos estudios.

Experiencia Postcomercialización:

Acta No. 03 de 2015

Página 128 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con la terapia con Palivizumab. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición a Palivizumab.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune:
Anafilaxia, shock anafiláctico (en algunos casos se han reportado muertes)

Trastornos del sistema nervioso:
Convulsión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Urticaria

El esquema de tratamiento con Palivizumab y los eventos adversos se monitorizaron en un grupo de aproximadamente 20,000 lactantes estudiados a través de un registro de cumplimiento del paciente, el programa REACH. De este grupo, 1250 lactantes enrolados recibieron 6 inyecciones, 183 lactantes recibieron 7 inyecciones y 27 lactantes recibieron 8 ó 9 inyecciones, cada uno respectivamente. Los eventos adversos observados en los pacientes luego de la sexta dosis o más a partir de este registro así como a través de la vigilancia de rutina postcomercialización, fueron similares en cuanto a naturaleza y frecuencia, a aquellos observados después de las 5 dosis iniciales.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre fármacos; sin embargo, no se han descrito interacciones hasta la fecha. En el estudio IMPact-VSR, la proporción de pacientes en los grupos tratados con placebo y palivizumab que recibieron las vacunas infantiles de rutina, vacuna contra la influenza, broncodilatadores o corticosteroides fue similar y no se observó un incremento de las reacciones adversas entre los pacientes que recibieron estos agentes en ninguno de los dos grupos. Debido a que el anticuerpo monoclonal es específico para VSR, no se espera que palivizumab interfiera con la respuesta inmune a vacunas, incluyendo vacunas virales vivas.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco:

Palivizumab puede interferir con pruebas de diagnóstico inmunológico de VSR, así como con algunas pruebas basadas en la detección de antígenos. Adicionalmente, palivizumab inhibe la replicación de virus en cultivos celulares y, por ello, puede también interferir con pruebas de cultivos virales. Palivizumab no interfiere con pruebas de Reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa. La interferencia en las pruebas podría llevar a falsos negativos en los resultados del diagnóstico de VSR. Por tanto, los resultados de las pruebas de diagnóstico, cuando se obtengan, deben ser utilizados juntamente con hallazgos clínicos para orientar la decisión médica.

Dosificación y grupo etario:

Dosificación: La dosis recomendada de Palivizumab es 15 mg/Kg de peso corporal, administrada una vez al mes durante periodos anticipados de riesgo de VSR en la comunidad

Grupo etario: neonatos de ≤ 6 meses de edad con antecedentes de prematurez (≤ 35 semanas de gestación)

Vía de administración: Intramuscular

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.5.0.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión CCDS02821213 Diciembre 2013 y la Información para prescribir versión CCDS02821213 Diciembre 2013, para los productos 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.

3.1.3.5. RECORMON SOLUCIÓN INYECTABLE 2000 UI / 0,3 mL.

Expediente : 19912907

Radicado : 2014050492

Acta No. 03 de 2015

Página 130 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/11/21
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección Medicamentos y Productos Biológicos
Fabricante : Roche Diagnostics GMBH

Composición: Cada jeringa precargada contiene 2000 IU de EPO (eritropoyetina) recombinante humana

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Corrección de la deficiencia de eritropoyetina en pacientes con anemia renal bajo diálisis (hemodiálisis), pre diálisis. Utilización de la eritropoyetina en donantes de sangre autóloga en pacientes sometidos a cirugía electiva. Regulador hormonal de células rojas en la sangre. Eritropoyetina producida por tecnología de DNA recombinante. Prevención de la anemia en prematuros, en anemia de disturbios crónicos como artritis reumatoidea y enfermedades neoplásicas. Tratamiento de la anemia en pacientes con tumores hematológicos (mieloma múltiple, Lin de bajo grado y lIc) y con una carencia relativa de eritropoyetina y sometidos a tratamiento antitumoral.

Contraindicaciones: No debe administrarse en pacientes con hipertensión difícil de controlar o alérgicos a alguno de sus componentes. No debe administrarse a pacientes que hayan sufrido infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en el mes anterior al tratamiento, que presente angina de pecho inestable o que corren el riesgo de trombosis venosa profunda, por ejemplo los que tengan antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa.

El grupo de registros sanitarios de la dirección medicamentos y productos biológicos solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el radicado 2014050505 del 30/04/2014, donde se requiere sean aprobados los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Cambio en las especificaciones y metodología analítica de la Epoetina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio en las especificaciones y metodología analítica de la Epoetina, para el producto de la referencia por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del mismo.

Por, último la Sala da curso al Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para lo de su competencia.

**3.1.3.6. CREON 1000
CREON 25000**

Expediente : 20087625
Radicado : 2014170605
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.
Fabricante : Abbott Laboratories GmbH

Composición:

Cada cápsula de microgránulos de liberación prolongada contiene 150 mg de pancreatina
Cada cápsula de microgránulos de liberación prolongada contiene 300 mg de pancreatina

Forma farmacéutica: Cápsulas de microgránulos de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en pacientes adultos y pediátricos, asociado frecuentemente pero sin limitarse ha:

- Fibrosis quística
- Pancreatitis crónica
- Cirugía pancreática
- Gastrectomía
- Cáncer pancreático
- Cirugía de bypass gastrointestinal (por ejemplo, gastroenterostomía Billroth II).
- Obstrucción del conducto del páncreas o del conducto común de la bilis (por ejemplo, por neoplasma).
- Síndrome Shwachman-Diamond.

Estado después de un ataque de pancreatitis aguda e iniciación de alimentación enteral u oral.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes

Precauciones y advertencias: Se ha reportado constricción o estenosis del íleo-ciego y del intestino grueso (colonopatía fibrosante), en pacientes con fibrosis quística que toman altas dosis de preparaciones a base de pancreatina. Como una precaución, los síntomas abdominales inusuales o los cambios en los síntomas abdominales, deben ser evaluados médicamente para excluir la posibilidad de una colonopatía fibrosante, especialmente si el paciente está tomando un exceso de 10.000 unidades de lipasa/kg/día.

Como ocurre con todos los productos de pancreatina porcina, comercializados actualmente, el Creon® procede de tejido pancreático de cerdos usados para consumo alimenticio. Aunque el riesgo que el Creon® pueda transmitir algún agente infeccioso a los humanos se ha reducido mediante el análisis e inactivación de ciertos virus durante la manufactura, existe un riesgo teórico por la transmisión de enfermedad viral, incluyendo enfermedades causadas por virus nuevos o por virus no identificados. La presencia de virus porcinos que pueden infectar a los humanos no puede ser excluida del todo. Sin embargo, no se han reportado casos de transmisión de una enfermedad infecciosa asociada con el uso de extractos pancreáticos porcinos, durante su uso a largo plazo

Dosificación y Grupo Etario: La posología aspira suplir necesidades individuales y depende de la severidad de la enfermedad y de la composición del alimento.

Se recomienda tomar las enzimas durante o inmediatamente después de las comidas.

Las cápsulas deben deglutirse intactas sin triturarlas ni masticarlas, con suficiente líquido, durante o después de ingerir algún alimento o comida principal.

Si se dificulta la deglución de las cápsulas (por ejemplo, en niños pequeños o en ancianos), las cápsulas se pueden abrir cuidadosamente y adicionar las mini-micro-esferas a pequeñas cantidades de un alimento ácido blando [pH <5.5] que no requiera masticarlo o ser tomado con un líquido ácido [pH <5.5]. Este alimento podría ser salsa de manzana, yogurt o jugo de frutas cuyo pH sea menor de 5.5, por ejemplo, jugo de manzana, naranja o piña. Esta mezcla no debe almacenarse. Cualquier mezcla de Creon® con alimento suave o con algún líquido debe deglutirse inmediatamente, sin triturarla ni masticarla y beber enseguida agua o jugo para asegurar una ingestión completa del producto.

Si la mezcla de las mini-micro-esferas se tritura o se mastica o si se mezcla con alimento o con un líquido cuyo pH sea mayor de 5.5, se puede alterar la cubierta entérica protectora. Esto puede producir la liberación precoz de enzimas en la cavidad oral que conlleva una eficacia reducida e irritación de las membranas mucosas. Debe tenerse cuidado para asegurar que no quede producto retenido en la boca.

Todas las Concentraciones:

Es importante garantizar una adecuada hidratación en todo momento, especialmente durante los períodos de incrementada pérdida de líquidos. La hidratación inadecuada puede agravar la constipación. Cualquier mezcla de las mini-micro-esferas con alimentos y con líquidos debe usarse inmediatamente y no debe almacenarse.

Dosificación en pacientes pediátricos y adultos con fibrosis quística

Basados en una recomendación de la Conferencia de Consenso de fibrosis quística (CF, por sus siglas en inglés), en el estudio de control de casos de la Fundación de CF de los Estados Unidos y en el estudio de control de casos del Reino Unido, puede proponerse la siguiente recomendación general de dosificación para la terapia de remplazo de enzimas pancreáticas

Vía de Administración: Vía Oral

Interacciones: No se han hecho estudios de interacción

Efectos Adversos: En los estudios clínicos más de 900 pacientes se expusieron al producto.

La mayoría de reacciones adversas usualmente reportadas eran molestias gastrointestinales, cuya severidad era principalmente leve o moderada.

Se reportó estenosis del íleo-ciego y del intestino grueso (colonopatía fibrosante) en pacientes con fibrosis quística que tomaban altas dosis de las preparaciones de pancreatina.

Se observaron reacciones alérgicas principalmente pero no limitadas exclusivamente a la piel, que fueron identificadas como reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación. Ya que estas reacciones se reportaron espontáneamente en una población de tamaño incierto, no es posible establecer confiablemente su frecuencia.

Población pediátrica

No se identificaron reacciones adversas específicas en la población pediátrica. La frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas eran similares en niños con fibrosis quística, al ser comparados con los adultos.

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 con el fin de continuar con el trámite 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 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 insuficiencia pancreática exocrina en pacientes adultos y pediátricos, asociado frecuentemente pero sin limitarse ha:

- Fibrosis quística
- Pancreatitis crónica
- Cirugía pancreática
- Gastrectomía
- Cáncer pancreático
- Cirugía de bypass gastrointestinal (por ejemplo, gastroenterostomía Billroth II).
- Obstrucción del conducto del páncreas o del conducto común de la bilis (por ejemplo, por neoplasma).
- Síndrome Shwachman-Diamond.

Estado después de un ataque de pancreatitis aguda e iniciación de alimentación enteral u oral.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes

Precauciones y advertencias: Se ha reportado constricción o estenosis del íleo-ciego y del intestino grueso (colonopatía fibrosante), en pacientes con fibrosis quística que toman altas dosis de preparaciones a base de pancreatina. Como una precaución, los síntomas abdominales inusuales o los cambios en los síntomas abdominales, deben ser evaluados médicamente para excluir la posibilidad de una colonopatía fibrosante, especialmente si el paciente está tomando un exceso de 10.000 unidades de lipasa/kg/día.

Como ocurre con todos los productos de pancreatina porcina, comercializados actualmente, el Creon® procede de tejido pancreático de cerdos usados para consumo alimenticio. Aunque el riesgo que el Creon® pueda transmitir algún agente infeccioso a los humanos se ha reducido mediante el análisis e inactivación de ciertos virus durante la manufactura, existe un riesgo teórico por la transmisión de enfermedad viral, incluyendo enfermedades causadas por virus nuevos o por virus no identificados. La presencia de virus porcinos que pueden infectar a los humanos no puede ser excluida del todo. Sin embargo, no se han reportado casos de transmisión de una enfermedad infecciosa asociada con el uso de extractos pancreáticos porcinos, durante su uso a largo plazo

Dosificación y Grupo Etario: La posología aspira suplir necesidades individuales y depende de la severidad de la enfermedad y de la composición del alimento.

Se recomienda tomar las enzimas durante o inmediatamente después de las comidas.

Las cápsulas deben deglutirse intactas sin triturarlas ni masticarlas, con suficiente líquido, durante o después de ingerir algún alimento o comida principal.

Si se dificulta la deglución de las cápsulas (por ejemplo, en niños pequeños o en ancianos), las cápsulas se pueden abrir cuidadosamente y adicionar las mini-micro-esferas a pequeñas cantidades de un alimento ácido blando [pH <5.5] que no requiera masticarlo o ser tomado con un líquido ácido [pH <5.5]. Este alimento podría ser salsa de manzana, yogurt o jugo de frutas cuyo pH sea menor de 5.5, por ejemplo, jugo de manzana, naranja o piña. Esta mezcla no debe almacenarse. Cualquier mezcla de Creon® con alimento suave o con algún líquido debe deglutirse inmediatamente, sin triturarla ni masticarla y beber enseguida agua o jugo para asegurar una ingestión completa del producto.

Si la mezcla de las mini-micro-esferas se tritura o se mastica o si se mezcla con alimento o con un líquido cuyo pH sea mayor de 5.5, se puede alterar la cubierta entérica protectora. Esto puede producir la liberación precoz de enzimas en la cavidad oral que conlleva una eficacia reducida e irritación de las membranas mucosas. Debe tenerse cuidado para asegurar que no quede producto retenido en la boca.

Todas las Concentraciones:

Es importante garantizar una adecuada hidratación en todo momento, especialmente durante los períodos de incrementada pérdida de líquidos. La hidratación inadecuada puede agravar la constipación. Cualquier mezcla de las mini-micro-esferas con alimentos y con líquidos debe usarse inmediatamente y no debe almacenarse.

Dosificación en pacientes pediátricos y adultos con fibrosis quística

Basados en una recomendación de la Conferencia de Consenso de fibrosis quística (CF, por sus siglas en inglés), en el estudio de control de casos de la Fundación de CF de los Estados Unidos y en el estudio de control de casos del Reino Unido, puede proponerse la siguiente recomendación general de dosificación para la terapia de remplazo de enzimas pancreáticas

Vía de Administración: Vía Oral

Interacciones: No se han hecho estudios de interacción

Efectos Adversos: En los estudios clínicos más de 900 pacientes se expusieron al producto.

La mayoría de reacciones adversas usualmente reportadas eran molestias gastrointestinales, cuya severidad era principalmente leve o moderada.

Se reportó estenosis del íleo-ciego y del intestino grueso (colonopatía fibrosante) en pacientes con fibrosis quística que tomaban altas dosis de las preparaciones de pancreatina.

Se observaron reacciones alérgicas principalmente pero no limitadas exclusivamente a la piel, que fueron identificadas como reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación. Ya que estas reacciones se reportaron espontáneamente en una población de tamaño incierto, no es posible establecer confiablemente su frecuencia.

Población pediátrica

No se identificaron reacciones adversas específicas en la población pediátrica. La frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas eran similares en niños con fibrosis quística, al ser comparados con los adultos.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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.

3.1.3.7. ETANERCEPT 25mg ETANERCEPT 50mg

Expediente : 20071962
Radicado : 2013153442 / 14063905 / 2014168685
Fecha : 17/12/2014
Fabricante : Shanghai Celgen Bio-Pharmaceutical CO., LTD
Interesado : Laboratorios Legrand

Composición: Cada vial contiene 50 mg de Proteína de fusión: Receptor-Ig TNF humano recombinante

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Presentaciones: 25 y 50 mg

Indicaciones: Tratamiento de la artritis reumatoide activa (AR) cuando el tratamiento antirreumático clásico es insuficiente o inapropiado. Medicamento alternativo para el tratamiento de la espondilitis anquilosante. Para el tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil en niños de 4 a 17 años, para reducir los signos y síntomas de la artritis activa en

pacientes con artritis psoriática, para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea activa moderada a severa. Puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido a metotrexato solo. Psoriasis de placa moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al producto o a cualquier de sus componentes. Pacientes con riesgo de sepsis, embarazo, lactancia y menores de 4 años.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones: Existe una relación de riesgo entre el uso de estos medicamentos en psoriasis y el desarrollo de leucemia (mieloide aguda, linfocítica crónica y mieloide crónica). Recientemente se ha informado de algunos casos de cáncer conocido como linfoma hepatoesplénico de células T o linfoma HSTCL, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes en tratamiento por la enfermedad de crohn y colitis ulcerosa con medicamentos bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) en tratamiento concomitante de azatioprina y/o mercaptopurina .

Advertencias: Reacciones alérgicas: Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de etanercept. La terapia con etanercept se debe suspender inmediatamente si se presenta una reacción alérgica o anafiláctica.

Inmunosupresión: Existe la posibilidad que las terapias anti-factor de necrosis tumoral incluyendo etanercept puedan afectar las defensas del huésped contra infecciones y procesos malignos debido a que el tnf media en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta inmune celular. Se desconoce cómo el tratamiento con etanercept podría influenciar el desarrollo y curso de enfermedades malignas e infecciones activas y/o crónicas.

Infecciones: Se han reportado infecciones serias y sepsis incluyendo episodios fatales en pacientes que reciben etanercept, sin embargo la incidencia de infecciones serias es similar a lo reportado con placebo.

La incidencia de tuberculosis reportada en los estados unidos es de 6.4 casos por 100.000 habitantes y 14.3 casos por cada 100.000 pacientes tratados con etanercept. No se conoce información sobre la incidencia de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoidea no tratados con medicamentos anti-tnf. Se debe evitar el inicio de etanercept en pacientes con tuberculosis activa incluyendo crónica o localizada.

Dosificación y Grupo Etario: Este producto debe ser utilizado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las patologías en las cuales se encuentra indicado. La dosis recomendada en pacientes adultos es de 25 - 50 mg administrados una vez por semana

Vía de Administración: Inyectable

Interacciones:

Tratamiento concomitante con anakinra:

Se observó que pacientes adultos tratados con Enbrel y anakinra tienen una tasa superior de infecciones graves en comparación con los pacientes tratados con Enbrel o anakinra solos (datos históricos).

Además, en un ensayo doble ciego controlado con placebo, se observó que los pacientes tratados con Enbrel y anakinra después de recibir metotrexato tuvieron una mayor tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia que los pacientes tratados sólo con Enbrel. La combinación de Enbrel y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por lo tanto no se recomienda.

Tratamiento concomitante con abatacept:

En los estudios clínicos, el uso concomitante de abatacept y Enbrel dio como resultado una mayor incidencia de eventos adversos serios pero no demostró un mayor beneficio clínico. Por lo tanto, no se recomienda este uso.

Tratamiento concomitante con sulfasalazina:

En un estudio clínico, los pacientes adultos que fueron tratados con dosis establecidas de sulfasalazina y Enbrel experimentaron una disminución estadísticamente significativa en los recuentos medios de glóbulos blancos, en comparación con los grupos tratados con Enbrel o sulfasalazina solos. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

No interacción:

En los ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando Enbrel se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato.

No se observaron interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente significativas en estudios con digoxina o warfarina.

Efectos Adversos: En general el etanercept es un medicamento bien tolerado. El efecto adverso más frecuente es molestia en el sitio de la inyección. Otros efectos adversos reportados con etanercept pero con una frecuencia similar a placebo son infección, cefalea, rinitis, náusea. El uso de etanercept se ha asociado a eventos adversos serios incluyendo cáncer, asma, infecciones y falla cardíaca que son reportados con frecuencia similares en pacientes que reciben placebo. En algunos casos se han reportado trastornos desmielinizantes (nuevos episodios y exacerbaciones) en pacientes en tratamiento con etanercept como mielitis, neuritis óptica, esclerosis múltiple y trastornos convulsivos. La tasa de eventos adversos en pacientes mayores de 65 años es similar a la observada en menores de 65 años

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 Acta No. 03 del 2014, numeral 3.1.3.9., y al Acta No. 18 del 2014, numeral 3.1.3.5., en el sentido de allegar la caracterización fisicoquímica y biológica, estudios de inmunogenicidad, estudios pre-clínicos y clínicos para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que ya se emitió concepto sobre su solicitud. Por lo anterior la Sala ratificó el concepto emitido mediante Acta No. 18 del 2014, numeral 3.1.3.5., en el sentido de recomendar negar el producto de la referencia.

3.1.3.8. VARIVAX® VACUNA DE VIRUS ATENUADOS VIVOS DE VARICELA.

Expediente : 20087287
Radicado : 2014168853
Fecha : 18/12/2014
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp,
Fabricante : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada dosis de 0.5mL de Varivax, contiene: Virus vivo atenuado de Varicela de la cepa Oka/Merck: 1,350 UFC

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Presentaciones: Caja plegadiza que contiene 1 vial con polvo liofilizado (vacuna) + un vial o jeringa con el diluyente agua estéril para inyección + inserto

Indicaciones: Varivax® está indicada para la vacunación contra la varicela en personas de 12 meses de edad y mayores

Contraindicaciones: Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Historia de reacción anafilácticoide a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene trazas de neomicina).

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otros neoplasmas malignos que afecten la médula ósea o los sistemas linfáticos.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en dosis altas; sin embargo, Varivax (Refrigerada) no está contraindicada para uso con corticosteroides tópicos o corticosteroides en dosis bajas, como se utilizan comúnmente para la profilaxis del asma. Los individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos. La vacunación con una vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela puede resultar en un sarpullido más extenso asociado con la vacuna o enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, excepto por la inmunosupresión en niños asintomáticos con porcentajes de linfocitos T CD4 $\geq 25\%$.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna. Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril activa con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado en sí no es una contraindicación para la vacunación.

Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Sin embargo, se conoce que la varicela de tipo silvestre algunas veces causa daño fetal. Si se realiza la vacunación de mujeres pospúberes, se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación

Precauciones y Advertencias: Suministros de tratamiento adecuado, incluyendo epinefrina en inyección (1:1000), deben estar disponibles para uso inmediato en caso que ocurra una reacción anafilactoide.

Se desconoce la duración de la protección frente a la infección por varicela después de la vacunación con varivax (Refrigerada).

La seguridad y eficacia de varivax (Refrigerada) no se ha establecido en niños y adultos jóvenes que se conoce están infectados con virus de inmunodeficiencia humana con o sin evidencia de inmunosupresión.

Transmisión.: La experiencia pos-comercialización sugiere que la transmisión del virus de la vacuna puede ocurrir rara vez entre los vacunados sanos que desarrollan un sarpullido tipo varicela y contactos sanos susceptibles. También se ha reportado la transmisión del virus de la vacuna en los vacunados que no desarrollan sarpullido tipo varicela.

Por lo tanto, los receptores de la vacuna deben tratar de evitar, siempre que sea posible, el contacto cercano con personas susceptibles de alto riesgo hasta por seis semanas después de la vacunación. En circunstancias donde el contacto con personas de alto riesgo es inevitable, el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna se debe sopesar frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de varicela tipo silvestre. Individuos susceptibles de alto riesgo incluyen:

- Individuos inmunocomprometidos
- Mujeres embarazadas sin historia documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa
- Infantes recién nacidos de madres sin historia documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa

Dosificación y Grupo Etario: Niños de 12 meses a 12 años de edad deben recibir una dosis única de 0,5 mL administrada por vía subcutánea.

Adolescentes y adultos de 13 años de edad y mayores deben recibir una dosis administrada de 0,5 mL por vía subcutánea en la fecha determinada y una segunda dosis de 0,5 mL 4 a 8 semanas después

Vía de Administración: Subcutánea

Interacciones: La vacunación se debe aplazar durante al menos 5 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o la administración de inmunoglobulina o inmunoglobulina de varicela zóster (VZIG).

Después de la administración de Varivax (Refrigerada), no se debe administrar cualquier inmunoglobulina incluyendo VZIG durante los 2 meses siguientes, a menos que su uso supere los beneficios de la vacunación.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas siguientes a la vacunación con Varivax (Refrigerada) debido a que el síndrome de Reye se ha reportado después del uso de salicilatos durante la infección de varicela de tipo silvestre.

Los resultados de los estudios clínicos indican que Varivax (Refrigerada) se puede administrar de forma concomitante con M R* II (Vacuna de virus vivos contra Sarampión, Parotiditis y Rubéola), Tetramune (vacuna adsorbida de toxoides diftérico y tetánico y tos ferina y vacuna conjugada de Haemophilus b), o Comvax (vacuna contra Haemophilus influenzae tipo b y hepatitis B). Si Varivax (Refrigerada) no se administra de forma concomitante con M M R II, se debe esperar un intervalo de 1 mes entre las 2 vacunas de virus vivos.

Los datos limitados de un producto experimental que contiene la vacuna contra la varicela sugieren que Varivax (Refrigerada) se puede administrar de forma concomitante con DTaP (difteria, tétanos, pertussis acelular) y PedvaxHIB* [Vacuna conjugada de Haemophilus b (conjugada con proteína meningocócica)] utilizando sitios y jeringas diferentes con OPV (vacuna antipoliomielítica oral).

Efectos Adversos:

Estudios clínicos

En estudios clínicos, la vacuna de virus vivos contra la varicela (Oka/Merck) [en adelante referida como vacuna contra la varicela (Oka/Merck)] se administró a aproximadamente 17.000 niños, adolescentes, y adultos sanos. La vacuna de la varicela (Oka/Merck) fue generalmente bien tolerada.

En un estudio doble ciego, controlado con placebo entre 956 niños y adolescentes sanos, 914 de los cuales se confirmaron serológicamente como susceptibles a la varicela, las únicas reacciones adversas que ocurrieron en una tasa significativamente superior en los receptores de la vacuna que en receptores del placebo fueron dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección y sarpullido tipo varicela.

Acta No. 03 de 2015

Página 144 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Niños de 1 a 12 años de edad.

En estudios clínicos que involucraron aproximadamente 8900 niños sanos monitoreados hasta por 42 días después de una dosis única de la vacuna contra la varicela (Oka/Merck), fiebre, molestias en el sitio de inyección, o sarpullidos se reportaron en orden de frecuencia decreciente de la siguiente manera: molestias en el sitio de inyección (dolor/molestia, inflamación y/o eritema, sarpullido, prurito, hematoma, induración, rigidez); fiebre oral $\geq 102^{\circ}\text{F}$ ($38,9^{\circ}\text{C}$); sarpullido tipo varicela (generalizado, mediana de 5 lesiones); sarpullido tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

Adolescentes y adultos de 13 años de edad y mayores

En estudios clínicos que involucraron aproximadamente 1600 adolescentes y adultos sanos, la mayoría de los cuales recibieron dos dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck) y se monitorearon hasta por 42 días después de cualquier dosis, fiebre, molestias en el sitio de inyección, o sarpullidos se reportaron en orden de frecuencia decreciente de la siguiente manera: molestias en el sitio de inyección (dolor, eritema, inflamación, sarpullido, prurito, pirexia, hematoma, induración, entumecimiento); fiebre oral $\geq 100^{\circ}\text{F}$ ($37,8^{\circ}\text{C}$); sarpullido tipo varicela (generalizado, mediana de 5 lesiones); sarpullido tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

Los siguientes efectos secundarios adicionales se reportaron sin tener en cuenta la causa debido a la comercialización de la vacuna:

Cuerpo como un todo: Anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico) y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial, y edema periférico; anafilaxia en individuos con o sin historia de alergia.

Trastornos oculares: Retinitis necrotizante (reportada solamente en individuos inmunocomprometidos).

Trastornos Gastrointestinales: Náuseas, vómito.

Sistema hemático y linfático: Anemia aplásica; trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática (ITP)), linfadenopatía.

Infecciones e Infestaciones: Varicela (cepa de la vacuna).

Nervioso/psiquiátrico: Encefalitis; accidente cerebrovascular; mielitis transversa; síndrome de Guillain Barré; parálisis de Bell; ataxia; convulsiones febriles y no febriles; meningitis aséptica, mareo, parestesia; irritabilidad.

Respiratorio: Faringitis; neumonía/neumonitis.

Piel: Síndrome de Stevens Johnson; eritema multiforme; púrpura de Henoch Schönlein; infecciones bacterianas secundarias de la piel y tejidos blandos, incluyendo impétigo y celulitis; herpes zóster

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 de la información farmacológica
- Inserto versión 06-2013
- Información para prescribir versión 06-2013

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 dosis de 0.5mL de Varivax, contiene: Virus vivo atenuado de Varicela de la cepa Oka/Merck: 1,350 UFC

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Presentaciones: Caja plegadiza que contiene 1 vial con polvo liofilizado (vacuna) + un vial o jeringa con el diluyente agua estéril para inyección + inserto

Indicaciones: Varivax® está indicada para la vacunación contra la varicela en personas de 12 meses de edad y mayores

Contraindicaciones: Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Historia de reacción anafilácticoide a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene trazas de neomicina).

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otros neoplasmas malignos que afecten la médula ósea o los sistemas linfáticos.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en dosis altas; sin embargo, Varivax (Refrigerada) no está contraindicada para uso con corticosteroides tópicos o corticosteroides en dosis bajas, como se utilizan comúnmente para la profilaxis del asma. Los individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos. La vacunación con una vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela puede resultar en un sarpullido más extenso asociado con la vacuna o enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, excepto por la inmunosupresión en niños asintomáticos con porcentajes de linfocitos T CD4 $\geq 25\%$.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna. Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril activa con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado en sí no es una contraindicación para la vacunación.

Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Sin embargo, se conoce que la varicela de tipo silvestre algunas veces causa daño fetal. Si se realiza la vacunación de mujeres pospúberes, se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación

Precauciones y Advertencias: Suministros de tratamiento adecuado, incluyendo epinefrina en inyección (1:1000), deben estar disponibles para uso inmediato en caso que ocurra una reacción anafilactoide.

Se desconoce la duración de la protección frente a la infección por varicela después de la vacunación con varivax (Refrigerada).

La seguridad y eficacia de varivax (Refrigerada) no se ha establecido en niños y adultos jóvenes que se conoce están infectados con virus de inmunodeficiencia humana con o sin evidencia de inmunosupresión.

Transmisión.: La experiencia pos-comercialización sugiere que la transmisión del virus de la vacuna puede ocurrir rara vez entre los vacunados sanos que desarrollan un sarpullido tipo varicela y contactos sanos susceptibles. También se

ha reportado la transmisión del virus de la vacuna en los vacunados que no desarrollan sarpullido tipo varicela.

Por lo tanto, los receptores de la vacuna deben tratar de evitar, siempre que sea posible, el contacto cercano con personas susceptibles de alto riesgo hasta por seis semanas después de la vacunación. En circunstancias donde el contacto con personas de alto riesgo es inevitable, el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna se debe sopesar frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de varicela tipo silvestre. Individuos susceptibles de alto riesgo incluyen:

- Individuos inmunocomprometidos
- Mujeres embarazadas sin historia documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa
- Infantes recién nacidos de madres sin historia documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa

Dosificación y Grupo Etario: Niños de 12 meses a 12 años de edad deben recibir una dosis única de 0,5 mL administrada por vía subcutánea.

Adolescentes y adultos de 13 años de edad y mayores deben recibir una dosis administrada de 0,5 mL por vía subcutánea en la fecha determinada y una segunda dosis de 0,5 mL 4 a 8 semanas después

Vía de Administración: Subcutánea

Interacciones: La vacunación se debe aplazar durante al menos 5 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o la administración de inmunoglobulina o inmunoglobulina de varicela zóster (VZIG).

Después de la administración de Varivax (Refrigerada), no se debe administrar cualquier inmunoglobulina incluyendo VZIG durante los 2 meses siguientes, a menos que su uso supere los beneficios de la vacunación.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas siguientes a la vacunación con Varivax (Refrigerada) debido a que el síndrome de Reye se ha reportado después del uso de salicilatos durante la infección de varicela de tipo silvestre.

Los resultados de los estudios clínicos indican que Varivax (Refrigerada) se puede administrar de forma concomitante con M R* II (Vacuna de virus vivos contra

Sarampión, Parotiditis y Rubéola), Tetramune (vacuna adsorbida de toxoides diftérico y tetánico y tos ferina y vacuna conjugada de *Haemophilus b*), o Comvax (vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B). Si Varivax (Refrigerada) no se administra de forma concomitante con M M R II, se debe esperar un intervalo de 1 mes entre las 2 vacunas de virus vivos.

Los datos limitados de un producto experimental que contiene la vacuna contra la varicela sugieren que Varivax (Refrigerada) se puede administrar de forma concomitante con DTaP (difteria, tétanos, pertussis acelular) y PedvaxHIB* [Vacuna conjugada de *Haemophilus b* (conjugada con proteína meningocócica)] utilizando sitios y jeringas diferentes con OPV (vacuna antipoliomielítica oral).

Efectos Adversos:

Estudios clínicos

En estudios clínicos, la vacuna de virus vivos contra la varicela (Oka/Merck) [en adelante referida como vacuna contra la varicela (Oka/Merck)] se administró a aproximadamente 17.000 niños, adolescentes, y adultos sanos. La vacuna de la varicela (Oka/Merck) fue generalmente bien tolerada.

En un estudio doble ciego, controlado con placebo entre 956 niños y adolescentes sanos, 914 de los cuales se confirmaron serológicamente como susceptibles a la varicela, las únicas reacciones adversas que ocurrieron en una tasa significativamente superior en los receptores de la vacuna que en receptores del placebo fueron dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección y sarpullido tipo varicela.

Niños de 1 a 12 años de edad.

En estudios clínicos que involucraron aproximadamente 8900 niños sanos monitoreados hasta por 42 días después de una dosis única de la vacuna contra la varicela (Oka/Merck), fiebre, molestias en el sitio de inyección, o sarpullidos se reportaron en orden de frecuencia decreciente de la siguiente manera: molestias en el sitio de inyección (dolor/molestia, inflamación y/o eritema, sarpullido, prurito, hematoma, induración, rigidez); fiebre oral $\geq 102^{\circ}\text{F}$ ($38,9^{\circ}\text{C}$); sarpullido tipo varicela (generalizado, mediana de 5 lesiones); sarpullido tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

Adolescentes y adultos de 13 años de edad y mayores

En estudios clínicos que involucraron aproximadamente 1600 adolescentes y adultos sanos, la mayoría de los cuales recibieron dos dosis de vacuna contra la

varicela (Oka/Merck) y se monitorearon hasta por 42 días después de cualquier dosis, fiebre, molestias en el sitio de inyección, o sarpullidos se reportaron en orden de frecuencia decreciente de la siguiente manera: molestias en el sitio de inyección (dolor, eritema, inflamación, sarpullido, prurito, pirexia, hematoma, induración, entumecimiento); fiebre oral $\geq 100^{\circ}\text{F}$ ($37,8^{\circ}\text{C}$); sarpullido tipo varicela (generalizado, mediana de 5 lesiones); sarpullido tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

Los siguientes efectos secundarios adicionales se reportaron sin tener en cuenta la causa debido a la comercialización de la vacuna:

Cuerpo como un todo: Anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico) y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial, y edema periférico; anafilaxia en individuos con o sin historia de alergia.

Trastornos oculares: Retinitis necrotizante (reportada solamente en individuos inmunocomprometidos).

Trastornos Gastrointestinales: Náuseas, vómito.

Sistema hemático y linfático: Anemia aplásica; trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática (ITP)), linfadenopatía.

Infecciones e Infestaciones: Varicela (cepa de la vacuna).

Nervioso/psiquiátrico: Encefalitis; accidente cerebrovascular; mielitis transversa; síndrome de Guillain Barré; parálisis de Bell; ataxia; convulsiones febriles y no febriles; meningitis aséptica, mareo, parestesia; irritabilidad.

Respiratorio: Faringitis; neumonía/neumonitis.

Piel: Síndrome de Stevens Johnson; eritema multiforme; púrpura de Henoch Schönlein; infecciones bacterianas secundarias de la piel y tejidos blandos, incluyendo impétigo y celulitis; herpes zóster

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 06-2013 y la Información para prescribir versión 06-2013, 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.

**3.1.3.9. PLEGRIDY® 63 µg
PLEGRIDY® 94 µg
PLEGRIDY® 125 µg**

Expediente : 20084464
Radicado : 2014141609
Fecha : 2014/10/30
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG.

Composición: Cada solución inyectable contiene peginterferon beta-1a 63 µg, 94 µg o 125 µg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones comerciales: Jeringa prellenada y Pluma con jeringa prellenada

Indicaciones: PlegriDY® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al interferón beta recombinante o natural, al peginterferón, o a alguno de los excipientes.
- Inicio del tratamiento durante el embarazo.
- Pacientes con depresión severa y/o ideas suicidas

Precauciones y Advertencias:

- Daño hepático
- Depresión
- Reacciones de hipersensibilidad
- Reacciones en el área de inyección

Acta No. 03 de 2015

Página 151 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Disminución de la cuenta de sangre periférica
- Trastornos renales y urinarios
- Microangiopatía trombótica
- Anomalías de laboratorio
- Crisis epilépticas
- Enfermedad cardíaca
- Inmunogenicidad
- Insuficiencia hepática
- Contenido de sodio

Reacciones adversas: Eritema en el área de inyección, enfermedad de tipo gripal, pirexia, cefalea, mialgia, escalofríos, dolor en el área de inyección, astenia, prurito en el área de la inyección y artralgia

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción. Los pacientes pueden recibir Plegridy® y corticosteroides durante las recaídas. Los interferones reducen la actividad de las enzimas dependientes del citocromo P450 hepático en los humanos. Se debe tener precaución cuando Plegridy® se administre en combinación de medicamentos que tenga un margen terapéutico estrecho y dependan del sistema del citocromo P450 hepático como los antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos

Dosificación y grupo etario: Inicio de tratamiento: 63 microgramos en la primera dosis, 94 microgramos en la semana 2.

Dosis: 125 microgramos en la semana 3 y posteriormente cada 2 semanas. Población pediátrica: no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 18 años de edad.

Insuficiencia renal: no se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: no se ha estudiado esta población

Vía de administración: Subcutánea

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 el producto de la referencia.
- Inserto versión 1 de Septiembre 18, 2014. Revisión 2 de Octubre 23, 2014

-Información para prescribir versión 1 de Septiembre 18, 2014. Revisión 2 de Octubre 23, 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa para el producto de la referencia.

Así mismo, el interesado debe allegar la validación entre la planta donde se fabrica el producto que se pretende comercializar en Colombia, vs. la planta donde se fabricó el producto con el que se realizaron los estudios clínicos, que permita concluir sobre la reproducibilidad de procesos y productos terminados.

La Sala considera que el interesado debe allegar el Plan de Farmacovigilancia que se va a aplicar en el país, para el producto de la referencia.

**3.1.3.10. BEFINFER® 6 MUI
BEFINFER® 12 MUI**

Expediente : 20076483
Radicado : 2014050825/2014138570
Fecha : 2014/04/30
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
Fabricante : Laboratorios Clausen S.A

Composición:

Befinfer® 6 MUI: Cada jeringa prellenada contiene interferón beta 1A recombinante humano 6 MUI.

Befinfer® 12 MUI: Cada jeringa prellenada contiene interferón beta 1A recombinante humano 12 MUI.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) recidivante-remitente, capaces de andar, que hayan presentado al menos 2 brotes recurrentes de disfunción neurológica (recaídas) durante los dos años anteriores

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a IFN β 1a natural o recombinante, a la albúmina humana o a cualquiera de los componentes de su formulación. IFN β 1a-r-hu está contraindicado en pacientes embarazadas, en pacientes con trastornos depresivos graves y/o ideación suicida, y en pacientes epilépticos con historia de crisis que no se controlen en forma adecuada con el tratamiento

Precauciones: Se debe informar a los pacientes de los acontecimientos más frecuentes asociados a la administración de Befinfer, incluyendo los síntomas de Síndrome pseudogripal. Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento, para disminuir en frecuencia y gravedad con el avance del tratamiento.

Los interferones deben utilizarse con precaución en los pacientes con depresión. Se sabe que existe una mayor frecuencia de depresión e ideación suicida en la población con Esclerosis Múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con IFN β 1a-r-hu que comuniquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida. Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento y tratarse en forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Debe tenerse precaución cuando se administre IFN β 1a-r-hu a pacientes con historia previa de crisis epilépticas. En los pacientes sin historia previa de crisis epilépticas, que presenten dichas crisis durante el tratamiento con IFN β 1a-r-hu, debe determinarse su base etiológica e instaurar el tratamiento anticonvulsivo adecuado, antes de reanudar el tratamiento con IFN β 1a-r-hu.

Los pacientes afectados de cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica durante el inicio del tratamiento. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento pueden ser estresantes para los pacientes cardíopatas.

En algunos pacientes se ha descrito necrosis en una zona de inyección. Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- Utilicen técnica de inyección aséptica.
- Alteren la zona de inyección cada vez que se inyecten.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de autoinyección, especialmente si se han producido reacciones en el sitio de inyección.

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de IFN β 1a-r-hu. Si el paciente presenta múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento hasta que éstas se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

Se debe informar a los pacientes sobre el potencial abortivo del IFN β 1a-r-hu.

La utilización de IFN β 1a-r-hu suele acompañarse de alteraciones analíticas. Por tanto, además de las pruebas de laboratorio que se requieran normalmente en el control del paciente con Esclerosis Múltiple, se recomienda determinar, durante el tratamiento, el recuento y fórmula de leucocitos, plaquetas y parámetros bioquímicos, incluyendo pruebas de función hepática.

Se deberá mantener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre IFN β 1a-r-hu a pacientes con insuficiencia renal o hepática graves, y en pacientes con mielo-supresión grave.

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes anti IFN β 1a-r-hu. La incidencia de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que después de 24 o 48 meses de tratamiento con 12 MUI, aproximadamente el 13-14% de los pacientes presentan anticuerpos en suero en forma persistente. La presencia de estos anticuerpos atenúa la farmacodinámica del IFN β 1a-r-hu.

Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, este desarrollo se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. Si un paciente responde escasamente al tratamiento, y tiene anticuerpos neutralizantes, el médico debe evaluar el coeficiente riesgo/beneficio de continuar el tratamiento.

La utilización de diversos análisis para detectar los anticuerpos y las diferentes definiciones de “anticuerpos positivos” limitan la capacidad para comparar la antigenicidad de distintos productos.

Reacciones adversas: Los acontecimientos adversos asociados con mayor frecuencia al tratamiento están relacionados con un síndrome pseudogripal. Los síntomas de este síndrome comunicados más frecuentemente son mialgias, fiebre, escalofrío, astenia,

cefalea y náuseas. Estos síntomas suelen ser leves, y tienden a ser más importantes al comienzo del tratamiento y disminuyen su frecuencia con el tratamiento.

Es frecuente observar reacciones en el lugar de la inyección, que suelen ser leves y reversibles. De forma infrecuente se ha descrito necrosis en la zona de inyección. En todos los casos la necrosis se resolvió espontáneamente. Otros acontecimientos adversos menos frecuentes, comunicados en relación con el IFN β 1a-r-hu, incluyen diarrea, anorexia, vómitos, insomnio, vértigos, ansiedad, erupciones cutáneas, vasodilatación y palpitaciones.

La administración de interferones de tipo 1 se ha asociado en raras ocasiones a efectos indeseados graves que afectan al SNC, tales como depresión, suicidio y despersonalización, así como crisis epilépticas y arritmias.

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad.

Pueden producirse alteraciones analíticas tales como leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, elevación de los valores de GOT, GPT, γ -GT y fosfatasa alcalina. Estas alteraciones suelen ser leves, asintomáticas y reversibles.

En caso de efectos indeseados graves o persistentes, la dosis de IFN β 1a-r-hu puede reducirse o interrumpirse de forma temporal, según el criterio del médico tratante.

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica de IFN β 1a-r-hu en humanos.

Se ha descrito, en seres humanos y animales, que los interferones disminuyen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P450. Debe tenerse precaución cuando se administre IFN β 1a-r-hu asociado con medicamentos con estrecho índice terapéutico, y cuya metabolización dependa en gran manera del sistema hepático del citocromo P450, como por ejemplo antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

No se ha estudiado sistemáticamente la interacción del IFN β 1a-r-hu con los corticoides y la ACTH. Los estudios clínicos indican que los pacientes con Esclerosis Múltiple pueden recibir IFN β 1a-r-hu y corticoides o ACTH durante los brotes

Dosificación y grupo etario: Befinifer está disponible en dos concentraciones 22 μ g (6 MUI) y 44 μ g (12 MUI).

La posología recomendada es de 12 MUI, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea. Befinfer 22 µg (6 MUI), administrado también tres veces por semana por inyección subcutánea se recomienda para pacientes que no pueden tolerar la dosis más alta, a juicio del especialista que los trata.

El tratamiento debe instaurarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento, a fin de reducir el desarrollo de eventos adversos, se recomienda administrar 0,1 ml de la concentración de 12 MUI o 0,2 ml de la presentación de 6 MUI durante las primeras 2 semanas de tratamiento, administrar 6 MUI (0,25 ml de la presentación de 12 MUI o el total de la presentación de 6 MUI) en las semanas tercera y cuarta, y administrar el total de la dosis de 12 MUI desde la quinta semana en adelante.

No existe experiencia en niños menores de 16 años con Esclerosis Múltiple, por lo que no debe utilizarse en esta población.

Actualmente se desconoce durante cuánto tiempo se debe tratar a los pacientes. La seguridad y eficacia no se han demostrado más allá de los cuatro años de tratamiento.

Se recomienda evaluar a los pacientes al menos cada dos años en el período de los cuatro años al comienzo del tratamiento, y que el médico decida entonces de forma individualizada si es conveniente continuar o interrumpir el tratamiento.

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. 2014008639 generado por concepto del Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.3.2., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para los productos 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, teniendo en cuenta que el interesado no allegó los resultados de los estudios clínicos solicitados mediante Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.3.2 y en el reporte preliminar del estudio de inmunogenicidad se reportan datos de solamente 13 muestras procesadas, y no se presenta

información de la validación y la técnica utilizada para determinar las características de los anticuerpos generados, lo que la Sala considera información limitada para la aprobación.

3.1.3.11. EVICEL® SELLANTE DE FIBRINA HUMANA

Expediente : 20016974
Radicado : 2015015525 / 2014169640
Fecha : 20/02/2014
Interesado : Johnson & Johnson de Colombia S.A

Composición: Cada Vial (1) contiene 50 – 90 mg/ml de Fibrinógeno coagulable y cada Vial (2) contiene 800 – 1200 UI/ml de Trombina humana

Forma farmacéutica: Solución estéril para irrigación

Indicaciones: Evicel se utiliza como tratamiento de respaldo en cirugías donde no son suficientes las técnicas quirúrgicas estándar, para un mejoramiento de la hemostasis. Evicel también está indicado como soporte de sutura para la hemostasis en la cirugía vascular.

Contraindicaciones: Evicel no debe ser aplicado por vía intravascular. Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia: por lo tanto, no se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el periodo de lactancia, a menos que, a criterio médico, el balance riesgo / beneficio sea favorable. La aplicación atomizada de Evicel® no debe usarse en procedimientos endoscópicos.

Precauciones y advertencias: Únicamente para uso episódico. No se aplique por vía intravascular.

Pueden ocurrir complicaciones tromboembólicas que pueden ser letales si por descuido se aplica el producto por vía intravascular.

Han ocurrido embolismos fatales de aire o gas con el uso de dispositivos atomizadores que emplean reguladores de presión para la administración de Evicel®.

Este evento parece estar relacionado con el uso del dispositivo en spray a presiones más altas que las recomendadas y/o con la proximidad a la superficie del tejido.

Acta No. 03 de 2015

Página 158 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La aplicación atomizada de Evicel® solo debe usarse si es posible determinar con exactitud la distancia de atomización, especialmente durante laparoscopia. La distancia de atomización del tejido y la presión deben estar dentro de los rangos recomendados por el fabricante.

Cuando atomice Evicel®, deben monitorearse los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el valor CO₂ endtidal (expiración final), debido a la posibilidad de ocurrencia de embolismo de aire o de gas.

Cuando se usan puntas accesorias con este producto, deben seguirse las instrucciones de uso de las puntas.

Evicel® debe aplicarse en una capa delgada. El grosor excesivo del coágulo puede interferir negativamente con la eficacia del producto y el proceso de cicatrización de la herida.

No hay disponibilidad de datos adecuados para respaldar el uso de este producto para pegar tejidos, aplicación a través de un endoscopio para el tratamiento de la hemorragia, o en anastomosis gastrointestinales.

No se ha evaluado en estudios clínicos el uso concomitante de Evicel® para el sellado de líneas de sutura dúales con implantes de materiales sintéticos o parches dúales.

No se ha evaluado el uso de Evicel® en pacientes sometidos a radioterapia dentro de los

7 días posteriores a la cirugía. Se desconoce si la radioterapia podría afectar o no la eficacia del adhesivo de fibrina cuando se emplea para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre.

Antes de aplicar Evicel® para sellar la línea de sutura dural, debería lograrse la hemostasia completa.

No se ha estudiado el uso de Evicel® como adhesivo en los procedimientos transesfenoidales y otoneuroquirúrgicos.

Antes de administrar el Evicel®, se debe tener cuidado de que las partes del cuerpo, fuera del área de aplicación deseada, se encuentren suficientemente protegidas (cubiertas) para prevenir la adhesión del tejido en lugares no deseados.

Al igual que como con cualquier producto de proteína, las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. Los signos o indicadores de una reacción de hipersensibilidad incluyen urticaria, urticaria generalizada, sensación de estrechez en el tórax, respiración jadeante, hipotensión y anafilaxis. En caso de que ocurran estos síntomas, debe discontinuarse de inmediato la administración del producto. En caso de shock, debe implementarse un tratamiento médico estándar para el shock.

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, filtrado de donaciones individuales y mezclas de plasma en búsqueda de marcadores específicos de infección, y la inclusión de pasos efectivos de manufactura para la inactivación/el retiro de los virus. A pesar de ello, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también aplica a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Se considera que las medidas tomadas son efectivas para los virus con envoltura, tales como el VIH, virus de hepatitis C y virus de hepatitis B, y para los virus sin envoltura de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus sin envoltura tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser seria para mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o con aumento de eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se recomienda ampliamente que, cada vez que a un paciente se le administre Evicel[®], se anote el nombre y número de lote del producto a objeto de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Embarazo y Lactancia

En pruebas clínicas controladas no se ha podido establecer la seguridad de los sellantes/hemostáticos de fibrina para uso en el embarazo humano o durante el período de lactancia. Los estudios experimentales en animales no son suficientes para evaluar la seguridad en relación a la reproducción, desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación, así como el desarrollo peri- y postnatal. Por lo tanto, el producto no debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el período de lactancia, a menos que a criterio médico, el balance riesgo/beneficio sea favorable.

Reacciones adversas: A continuación se describen las reacciones adversas que puedan ser reportadas en asociación con los sellantes de fibrina. Ya que durante las

pruebas clínicas con Evicel® no se han reportado tales reacciones, no se conoce la frecuencia de estos eventos con Evicel®.

La hipersensibilidad o las reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de aplicación, broncoespasmo, escalofríos, rubor, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, sensación de estrechez en el tórax, cosquilleo, vómitos, respiración jadeante) pueden ocurrir en casos raros en pacientes tratados con sellantes/hemostáticos de fibrina. En casos aislados, estas reacciones progresaron a una anafilaxis severa. Se pueden observar estas reacciones especialmente si la preparación se aplica de modo repetitivo, o si se administra a pacientes de los cuales se sepa son hipersensibles a los componentes del producto. Se pueden tratar las reacciones leves con antihistamínicos. Las reacciones hipotensivas severas requieren de una intervención inmediata utilizando los principios actuales de terapia de shock.

En raras ocasiones se pueden formar anticuerpos contra los componentes de los productos sellantes/hemostáticos de fibrina.

La inyección intravascular inadvertida puede conllevar a un evento tromboembólico y coagulación intravascular diseminada (DIC), y también existe el riesgo de una reacción anafiláctica (refiérase a Advertencias Especiales y Precauciones de Uso). Se han observado embolismos fatales de aire o gas con el uso de dispositivos atomizadores con regulares de presión para la administración de Evicel®. Esto parece tener relación con el uso del dispositivo atomizador a presiones más altas de las recomendadas y/o en estrecha cercanía a la superficie del tejido.

Con respecto a la seguridad frente a los agentes transmisibles, refiérase a Advertencias Especiales y Precauciones de Uso.

Se evaluaron los siguientes eventos adversos que ocurrieron durante los estudios clínicos, y que pueden tener una posible relación causal al tratamiento con Evicel®. Fue común la frecuencia de todos los eventos que se enumeran a continuación (definida como $> 1/100$, $< 1/10$).

CLASE DE ÓRGANO DEL SISTEMA MedDRA	TÉRMINO PREFERIDO
Reacciones Adversas en un Estudio de Cirugía Retroperitoneal o Intra-Abdominal	
Infecciones e infestaciones	Absceso abdominal
Reacciones Adversas en un Estudio de Cirugía Vascular	
Infecciones e infestaciones	Infección del injerto, infección por estafilococos
Desórdenes vasculares	Hematoma

Acta No. 03 de 2015

Página 161 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Desórdenes generales y condiciones del lugar de administración	Edema secundario
Investigaciones	Disminución en la hemoglobina
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Hemorragia en el sitio de la incisión Oclusión vascular del injerto Herida Hematoma post procedimiento Complicación postoperatoria en la herida
Reacciones Adversas en el Estudio de Neurocirugía	
Infecciones e Infestaciones	Meningitis
Desórdenes del Sistema Nervioso	Hipotensión intracraneal (pérdida de LCR Líquido Cefalorraquídeo) Rinorrea de LCR Cefalea Hidrocefalia Higroma Subdural
Desórdenes Vasculares	Hematoma

Tasas de Reacciones Adversas en un Estudio de Cirugía Retroperitoneal o Intra-abdominal.

Entre 135 pacientes que se sometieron a cirugía retroperitoneal e intra-abdominal (67 pacientes tratados con Evicel® y 68 controles), no se presentaron eventos adversos que, de acuerdo con las evaluaciones del investigador, se pudieran considerar estén causalmente relacionados con el tratamiento en estudio. Sin embargo, el patrocinante consideró que 3 eventos adversos serios (SAE por sus siglas en inglés) (un absceso abdominal en el grupo Evicel® así como un absceso abdominal y un absceso pélvico en el grupo de control) pudieran posiblemente estar relacionados con el tratamiento en estudio.

Reacciones Adversas

– Cirugía Vascular:

Acta No. 03 de 2015

Página 162 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En un estudio controlado que abarcó a 147 pacientes sujetos a procedimientos de injerto vascular (75 de ellos tratados con Evicel® y 72 controles), se reportó un total de 16 sujetos con un evento adverso de trombosis/oclusión del injerto durante el período de estudio. Los eventos se distribuyeron uniformemente a lo largo de brazos de tratamiento, con 8 cada uno en los grupos Evicel® y de control.

– Neurocirugía:

En un estudio controlado en el que participaron 139 pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos electivos (89 tratados con Evicel® y 50 controles), un total de 7 sujetos tratados con Evicel® sufrieron nueve eventos adversos que se consideraron posiblemente relacionados con el producto del estudio. Los mismos incluyeron hipotensión intracraneal (pérdida de LCR), rinorrea de LCR, meningitis, cefalea, hidrocefalia, higroma subdural y hematoma.

La incidencia de la pérdida de LCR y la incidencia de las infecciones en el sitio quirúrgico se mantuvieron bajo observación, como criterios de valoración de seguridad en el estudio. Transcurridos treinta días de la operación, la incidencia de infecciones en el sitio quirúrgico fue similar entre los dos grupos de tratamiento. La pérdida de LCR posoperatoria tuvo lugar en un período de 30 días tras la administración del tratamiento en 4 de 89 (4,5%) sujetos tratados con Evicel® (dos casos de pérdida de LCR con problemas de cicatrización de la herida y dos casos de rinorrea) y en 1 de 50 (2,0%) sujetos tratados con suturas adicionales.

Interacciones: No se han llevado a cabo estudios formales de interacción.

Similar a productos comparables o soluciones de trombina, el producto puede ser desnaturalizado luego de haber quedado expuesto a soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas).

Estas sustancias deberían ser retiradas hasta el límite máximo posible antes de aplicar el producto.

Vía de administración: Para uso epilesional.

Dosificación grupo etario: El uso de Evicel® está restringido a cirujanos experimentados que han recibido la capacitación adecuada para el uso de Evicel®.

Posología

El volumen de Evicel® a ser aplicado, así como la frecuencia de aplicación, siempre deberán estar orientados hacia las necesidades clínicas subyacentes del paciente.

La dosis a ser aplicada se rige por variables incluyendo, pero no limitado a, el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño del área y el modo de la aplicación deseada, así como el número de aplicaciones. El médico tratante debe individualizar la aplicación del producto. En las pruebas clínicas en la cirugía vascular, la dosis individual utilizada fue de hasta 4 ml; para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre se usaron dosis de hasta 8 ml, mientras que en la cirugía retroperitoneal o intraabdominal, la dosis individual utilizada fue de hasta 10 ml. No obstante, para algunos procedimientos (por ejemplo, traumas del hígado) pueden requerirse grandes volúmenes.

El volumen inicial del producto a ser aplicado en un lugar anatómico escogido o en un área de superficie objetivo debe ser suficiente para cubrir totalmente el área de aplicación deseada. Se puede repetir la aplicación, de ser necesario

Condición de venta: Con formula medica

El interesado solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario:

- Aprobación de la evaluación farmacológica
- Ampliación de indicaciones
- Información para prescribir versión 80FZ00M0J1, Noviembre 2014
- Inserto versión 80FZ00M0J1, Noviembre 2014

Nuevas indicaciones:

Evicel® se utiliza como tratamiento de respaldo en cirugías donde no son suficientes las técnicas quirúrgicas estándar, para un mejoramiento de la hemostasis.

Evicel® también está indicado como soporte de sutura para la hemostasis en la cirugía vascular y para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre.

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:

Acta No. 03 de 2015

Página 164 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nuevas Indicaciones:

Evicel® se utiliza como tratamiento de respaldo en cirugías donde no son suficientes las técnicas quirúrgicas estándar, para un mejoramiento de la hemostasis.

Evicel® también está indicado como soporte de sutura para la hemostasis en la cirugía vascular y para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre

Contraindicaciones: Evicel no debe ser aplicado por vía intravascular. Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia: por lo tanto, no se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el periodo de lactancia, a menos que, a criterio médico, el balance riesgo / beneficio sea favorable. La aplicación atomizada de Evicel® no debe usarse en procedimientos endoscópicos.

Precauciones y advertencias: Únicamente para uso epilesional. No se aplique por vía intravascular.

Pueden ocurrir complicaciones tromboembólicas que pueden ser letales si por descuido se aplica el producto por vía intravascular.

Han ocurrido embolismos fatales de aire o gas con el uso de dispositivos atomizadores que emplean reguladores de presión para la administración de Evicel®.

Este evento parece estar relacionado con el uso del dispositivo en spray a presiones más altas que las recomendadas y/o con la proximidad a la superficie del tejido.

La aplicación atomizada de Evicel® solo debe usarse si es posible determinar con exactitud la distancia de atomización, especialmente durante laparoscopia. La distancia de atomización del tejido y la presión deben estar dentro de los rangos recomendados por el fabricante.

Cuando atomice Evicel®, deben monitorearse los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el valor CO₂ endtidal (espiración final), debido a la posibilidad de ocurrencia de embolismo de aire o de gas.

Cuando se usan puntas accesorias con este producto, deben seguirse las instrucciones de uso de las puntas.

Evicel® debe aplicarse en una capa delgada. El grosor excesivo del coágulo puede interferir negativamente con la eficacia del producto y el proceso de cicatrización de la herida.

No hay disponibilidad de datos adecuados para respaldar el uso de este producto para pegar tejidos, aplicación a través de un endoscopio para el tratamiento de la hemorragia, o en anastomosis gastrointestinales.

No se ha evaluado en estudios clínicos el uso concomitante de Evicel® para el sellado de líneas de sutura dúrales con implantes de materiales sintéticos o parches dúrales.

No se ha evaluado el uso de Evicel® en pacientes sometidos a radioterapia dentro de los

7 días posteriores a la cirugía. Se desconoce si la radioterapia podría afectar o no la eficacia del adhesivo de fibrina cuando se emplea para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre.

Antes de aplicar EvicelL® para sellar la línea de sutura dural, debería lograrse la hemostasia completa.

No se ha estudiado el uso de EvicelL® como adhesivo en los procedimientos transesfenoidales y otoneuroquirúrgicos.

Antes de administrar el Evicel®, se debe tener cuidado de que las partes del cuerpo, fuera del área de aplicación deseada, se encuentren suficientemente protegidas (cubiertas) para prevenir la adhesión del tejido en lugares no deseados.

Al igual que como con cualquier producto de proteína, las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. Los signos o indicadores de una reacción de hipersensibilidad incluyen urticaria, urticaria generalizada, sensación de estrechez en el tórax, respiración jadeante, hipotensión y anafilaxis. En caso de que ocurran estos síntomas, debe discontinuarse de inmediato la administración del producto. En caso de shock, debe implementarse un tratamiento médico estándar para el shock.

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, filtrado de donaciones individuales y mezclas de plasma en búsqueda de marcadores específicos de infección, y la inclusión de pasos efectivos de manufactura para la inactivación/el retiro de los virus. A pesar de ello, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también aplica a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Se considera que las medidas tomadas son efectivas para los virus con envoltura, tales como el VIH, virus de hepatitis C y virus de hepatitis B, y para los virus sin envoltura de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus sin envoltura tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser seria para mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o con aumento de eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se recomienda ampliamente que, cada vez que a un paciente se le administre Evicel[®], se anote el nombre y número de lote del producto a objeto de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Embarazo y Lactancia

En pruebas clínicas controladas no se ha podido establecer la seguridad de los sellantes/hemostáticos de fibrina para uso en el embarazo humano o durante el período de lactancia. Los estudios experimentales en animales no son suficientes para evaluar la seguridad en relación a la reproducción, desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación, así como el desarrollo peri- y postnatal. Por lo tanto, el producto no debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el período de lactancia, a menos que a criterio médico, el balance riesgo/beneficio sea favorable.

Reacciones adversas: A continuación se describen las reacciones adversas que puedan ser reportadas en asociación con los sellantes de fibrina. Ya que durante las pruebas clínicas con Evicel[®] no se han reportado tales reacciones, no se conoce la frecuencia de estos eventos con Evicel[®].

La hipersensibilidad o las reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de aplicación, broncoespasmo, escalofríos, rubor,

urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, sensación de estrechez en el tórax, cosquilleo, vómitos, respiración jadeante) pueden ocurrir en casos raros en pacientes tratados con sellantes/hemostáticos de fibrina. En casos aislados, estas reacciones progresaron a una anafilaxis severa. Se pueden observar estas reacciones especialmente si la preparación se aplica de modo repetitivo, o si se administra a pacientes de los cuales se sepa son hipersensibles a los componentes del producto. Se pueden tratar las reacciones leves con antihistamínicos. Las reacciones hipotensivas severas requieren de una intervención inmediata utilizando los principios actuales de terapia de shock.

En raras ocasiones se pueden formar anticuerpos contra los componentes de los productos sellantes/hemostáticos de fibrina.

La inyección intravascular inadvertida puede conllevar a un evento tromboembólico y coagulación intravascular diseminada (DIC), y también existe el riesgo de una reacción anafiláctica (refiérase a Advertencias Especiales y Precauciones de Uso). Se han observado embolismos fatales de aire o gas con el uso de dispositivos atomizadores con regulares de presión para la administración de Evicel®. Esto parece tener relación con el uso del dispositivo atomizador a presiones más altas de las recomendadas y/o en estrecha cercanía a la superficie del tejido.

Con respecto a la seguridad frente a los agentes transmisibles, refiérase a Advertencias Especiales y Precauciones de Uso.

Se evaluaron los siguientes eventos adversos que ocurrieron durante los estudios clínicos, y que pueden tener una posible relación causal al tratamiento con Evicel®. Fue común la frecuencia de todos los eventos que se enumeran a continuación (definida como $> 1/100$, $< 1/10$).

CLASE DE ÓRGANO DEL SISTEMA MedDRA	TÉRMINO PREFERIDO
Reacciones Adversas en un Estudio de Cirugía Retroperitoneal o Intra-Abdominal	
Infecciones e infestaciones	Absceso abdominal
Reacciones Adversas en un Estudio de Cirugía Vascular	
Infecciones e infestaciones	Infección del injerto, infección por estafilococos
Desórdenes vasculares	Hematoma
Desórdenes generales y condiciones del lugar de administración	Edema secundario
Investigaciones	Disminución en la hemoglobina

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Hemorragia en el sitio de la incisión Oclusión vascular del injerto Herida Hematoma post procedimiento Complicación postoperatoria en la herida
Reacciones Adversas en el Estudio de Neurocirugía	
Infecciones e Infestaciones	Meningitis
Desórdenes del Sistema Nervioso	Hipotensión intracraneal (pérdida de LCR Líquido Ceforraquídeo) Rinorrea de LCR Cefalea Hidrocefalia Higroma Subdural
Desórdenes Vasculares	Hematoma

Tasas de Reacciones Adversas en un Estudio de Cirugía Retroperitoneal o Intra-abdominal.

Entre 135 pacientes que se sometieron a cirugía retroperitoneal e intra-abdominal (67 pacientes tratados con Evicel® y 68 controles), no se presentaron eventos adversos que, de acuerdo con las evaluaciones del investigador, se pudieran considerar estén causalmente relacionados con el tratamiento en estudio. Sin embargo, el patrocinante consideró que 3 eventos adversos serios (SAE por sus siglas en inglés) (un absceso abdominal en el grupo Evicel® así como un absceso abdominal y un absceso pélvico en el grupo de control) pudieran posiblemente estar relacionados con el tratamiento en estudio.

Reacciones Adversas

– Cirugía Vascular:

En un estudio controlado que abarcó a 147 pacientes sujetos a procedimientos de injerto vascular (75 de ellos tratados con Evicel® y 72 controles), se reportó un total de 16 sujetos con un evento adverso de trombosis/oclusión del injerto

durante el período de estudio. Los eventos se distribuyeron uniformemente a lo largo de brazos de tratamiento, con 8 cada uno en los grupos Evicel® y de control.

– Neurocirugía:

En un estudio controlado en el que participaron 139 pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos electivos (89 tratados con Evicel® y 50 controles), un total de 7 sujetos tratados con Evicel® sufrieron nueve eventos adversos que se consideraron posiblemente relacionados con el producto del estudio. Los mismos incluyeron hipotensión intracraneal (pérdida de LCR), rinorrea de LCR, meningitis, cefalea, hidrocefalia, higroma subdural y hematoma.

La incidencia de la pérdida de LCR y la incidencia de las infecciones en el sitio quirúrgico se mantuvieron bajo observación, como criterios de valoración de seguridad en el estudio. Transcurridos treinta días de la operación, la incidencia de infecciones en el sitio quirúrgico fue similar entre los dos grupos de tratamiento. La pérdida de LCR posoperatoria tuvo lugar en un período de 30 días tras la administración del tratamiento en 4 de 89 (4,5%) sujetos tratados con Evicel® (dos casos de pérdida de LCR con problemas de cicatrización de la herida y dos casos de rinorrea) y en 1 de 50 (2,0%) sujetos tratados con suturas adicionales.

Interacciones: No se han llevado a cabo estudios formales de interacción.

Similar a productos comparables o soluciones de trombina, el producto puede ser desnaturalizado luego de haber quedado expuesto a soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas).

Estas sustancias deberían ser retiradas hasta el límite máximo posible antes de aplicar el producto.

Vía de administración: Para uso epilesional.

Dosificación grupo etario: El uso de Evicel® está restringido a cirujanos experimentados que han recibido la capacitación adecuada para el uso de Evicel®.

Posología

El volumen de Evicel® a ser aplicado, así como la frecuencia de aplicación, siempre deberán estar orientados hacia las necesidades clínicas subyacentes del paciente.

La dosis a ser aplicada se rige por variables incluyendo, pero no limitado a, el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño del área y el modo de la aplicación deseada, así como el número de aplicaciones. El médico tratante debe individualizar la aplicación del producto. En las pruebas clínicas en la cirugía vascular, la dosis individual utilizada fue de hasta 4 ml; para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre se usaron dosis de hasta 8 ml, mientras que en la cirugía retroperitoneal o intraabdominal, la dosis individual utilizada fue de hasta 10 ml. No obstante, para algunos procedimientos (por ejemplo, traumas del hígado) pueden requerirse grandes volúmenes.

El volumen inicial del producto a ser aplicado en un lugar anatómico escogido o en un área de superficie objetivo debe ser suficiente para cubrir totalmente el área de aplicación deseada. Se puede repetir la aplicación, de ser necesario

Condición de venta: Con formula medica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión 80FZ00M0J1, Noviembre 2014 y el Inserto versión 80FZ00M0J1, Noviembre 2014, para el producto de la referencia.

3.1.3.12. NUWIQ 250/500/1000/2000 UI POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE.

Expediente : 20087031
Radicado : 2015015231 / 2014166429
Fecha : 12/02/2014
Interesado : Nissl S.A.S

Composición: 250/500/1000/2000 UI de factor VIII de coagulación humano recombinante (rDNA), simoctocog alfa.

Ingrediente Activo	Cantidad por ml de Sln. Reconst.				Función
Human cl rhFVIII	100 UI FVIII:C	200 UI FVIII:C	400 UI FVIII:C	800 UI FVIII:C	Ingrediente Activo
Excipientes					
Cloruro de Sodio	18 mg				
Sacarosa	5,4 mg				
Clorhidrato de L- Arginina	5,4 mg				
Cloruro de Calcio Dihidratado	0,3 mg				
Poloxamer188	1,2 mg				
Citrato de Sodio Dihidratado	1,2 mg				
Solvente	Cantidad (ml)				
Agua para Inyección	2,5				

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

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

Precauciones y advertencias: Hipersensibilidad: Al igual que con cualquier producto proteínico intravenoso, las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgicas son posibles. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas al factor VIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se recomienda a los pacientes suspender inmediatamente el uso del medicamento y contactar con su médico. Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad como urticaria, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, debe ser implementado el tratamiento médico estándar para el shock.

Inhibidores: La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son normalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad pro-coagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando la modificación del ensayo. El riesgo de desarrollar inhibidores está relacionado con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Raramente se desarrollan inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidores recurrentes (títulos bajos) después de cambiar de un producto de factor VIII por otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollar inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar la presencia de inhibidores cada vez que se cambie de producto.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de coagulación deben ser controlados cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad plasmática del factor VIII, o si el sangrado no se controla con la dosis apropiada, deben realizarse análisis para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidores, es posible que el tratamiento con factor VIII no sea eficaz y deben considerarse otras opciones terapéuticas, como la inducción de la tolerancia inmune (ITI). El manejo de estos pacientes debe estar a cargo de médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Población pediátrica: Las advertencias y precauciones son válidas para niños y adultos.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad: Rara vez se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria, dolor de cabeza, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, sensación de hormigueo, vómitos, sibilancias) con preparados del factor VIII y en algunos casos pueden progresar a una anafilaxia grave (incluyendo el shock).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII. Si se producen estos inhibidores, la enfermedad se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas: Durante los estudios clínicos con Nuwiq en pacientes pediátricos tratados previamente (de 2 a 11 años, n = 58), adolescentes (de 12 a 17 años, n = 3) y pacientes adultos (n = 74) con hemofilia A grave, se reportaron un total de 8 reacciones adversas a medicamentos (RAM) (6 en adultos, 2 en niños) en 5 pacientes (3 adultos, 2 niños).

A continuación se muestra la Tabla 2 con la Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA (SOC y Nivel de Términos Preferidos). Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$), no conocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

La frecuencia y las reacciones adversas dentro de cada grupo, se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Frecuencia de incidencia por paciente de las reacciones adversas al medicamento

(RAM) en los estudios clínicos que incluyen 135 pacientes con hemofilia A severa tratados previamente

MedDRA Clasificación por Órganos y Sistemas Estándar	Reacciones adversas	Frecuencia*
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Dolor de cabeza	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Sequedad en la boca	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en la espalda	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación en el lugar de la inyección Dolor en el lugar de la inyección	Poco frecuentes
Investigaciones	Positivo al anticuerpo no neutralizante anti-factor VIII	Poco frecuentes

* Todas estas RAM se produjeron sólo una vez. Como el número del total de pacientes estudiados es 135, la frecuencia no puede ser menor que las “poco frecuentes” si es una RAM que se produce sólo una vez.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas: Se detectó un anticuerpo no neutralizante anti-factor VIII en un paciente adulto (ver Tabla 1). La muestra fue analizada por el laboratorio central en ocho diluciones. El resultado fue positivo sólo en el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos era muy bajo. La actividad inhibidora, medida por modificación del ensayo Bethesda, no se detectó en este paciente. La eficacia clínica y la recuperación in vivo de Nuwiq no se afectaron en este paciente.

Población pediátrica: La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños se asume que sean las mismas que en los adultos.

Interacciones: Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Acta No. 03 de 2015

Página 174 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Dosificación y grupo etario: La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, de la localización y la intensidad de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con el Estándar Internacional de la actividad del factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda: El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dl. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

- I. Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl)
x
0.5 (UI/kg por UI/dl)
- II. Aumento esperado del factor VIII (% del valor normal) = $2 \times \text{UI administradas}$
peso corporal (kg)

La cantidad y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a lograr la eficacia clínica en cada caso en particular.

Profilaxis: Para la profilaxis a largo plazo frente a hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal con intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación adecuada de los niveles de factor VIII para definir la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. Particularmente en las intervenciones quirúrgicas mayores, es imprescindible un control estricto de la terapia de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta individual de los

pacientes al factor VIII puede variar, presentando diferentes semividas y recuperaciones.

Población pediátrica: La posología es la misma en adultos y en niños, sin embargo, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas en los niños

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:

- Aprobación de la evaluación farmacológica para el producto biológico nuevo
- Aprobación del inserto allegado con radicado No. 2014166429

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa para el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala solicita allegar información sobre el desarrollo, sistema de expresión, proceso de producción (fermentación, separación, purificación y adecuación (con sus controles)

3.1.3.13. WILFACTIN® 100 UI/mL

Expediente : 20083797
Radicado : 2014134344
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Lfb Biomedicaments

Composición: Cada 1mL de solución reconstituida contiene factor humano Von Willebrand 100 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Presentaciones comerciales:

Acta No. 03 de 2015

Página 176 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Wilfactin 500 UI/5mL
Wilfactin 2000UI/20mL

Indicaciones: Wilfactin está indicado para el tratamiento y prevención de hemorragias y en situaciones quirúrgicas de la enfermedad de Willebrand cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Wilfactin no debe ser utilizado para el tratamiento de la Hemofilia A.

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

Precauciones y Advertencias:

En los pacientes con hemorragia, se recomienda co administrar el FVIII con una baja dosis de Factor VIII von Willebrand en la fase inicial del tratamiento.

Como cualquier medicamento que contiene proteína y administrado por vía intravenosa, este puede causar reacciones alérgicas o anafilaxis. Los pacientes deben ser monitoreados de forma muy estrecha durante el tiempo de la infusión para detectar la aparición de los síntomas. Los pacientes deben ser informados de las primeras reacciones de hipersensibilidad, tales como prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, disnea, hipotensión y anafilaxis, Si ocurren estos síntomas, el tratamiento debe ser suspendido inmediatamente. En caso de shock, se debe dar tratamiento sintomático.

Las medidas estándar para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos a través de los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donadores, los marcadores específicos de la infección en las donaciones individuales y conjunto de plasma y la implementación en el proceso de manufactura de pasos efectivos de inactivación/remoción de virus. Sin embargo cuando los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano son administrados, no se puede excluir totalmente el riesgo de agentes de transmisión infecciosos. Esto también aplica para virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos. Las medidas tomadas se consideran efectivas con respecto a los virus envueltos como HIV, HBV y HCV.

Las medidas tomadas pueden ser de efectividad limitada respecto a virus no-envueltos tales como el HAV y parvovirus B19. La infección con parvovirus B19 puede ser severa en mujeres en embarazo (infección fetal) y entre personas con inmunodeficiencia o un incremento de eritropoyesis (por ej. anemia hemolítica)

Se recomienda la vacunación de Hepatitis A y B en los pacientes que reciben los factores de coagulación.

Acta No. 03 de 2015

Página 177 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Existe el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con factores de riesgo conocido. En estos casos, los pacientes con riesgo deben ser monitoreados para la búsqueda de primeros signos de trombosis. Se debe establecer la prevención de complicaciones trombo embolicas venosas, de acuerdo a las recomendaciones vigentes.

Los pacientes con la enfermedad de von Willebrand, especialmente tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor de von Willebrand. Si el valor esperado de VWF: RCo en el plasma no se alcanza o si la hemorragia no se controla en una dosis adecuada, se deben realizar análisis de laboratorio adecuados para investigar la presencia de un inhibidor del factor von Willebrand. En los pacientes con altos niveles de inhibidor, el tratamiento con el factor de von Willebrand puede no ser efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. Estos pacientes deben ser controlados por el médico especialista en los desordenes hemostáticos,

El medicamento contiene sodio.

Un vial de 5 ml (500 UI) de Wilfactin contiene 0,15 mmol (3,4 mg) de sodio

Un vial de 10 ml (1000 UI) de Wilfactin contiene 0,3 mmol (6,9 mg) de sodio.

Un vial de 20 ml (2000 UI) de Wilfactin contiene 0,6 mmol (13,8 mg) de sodio.

Se debe tener en cuenta, inyecciones por encima de 3300 UI (sodio por encima de 1 mmol) en pacientes que siguen una dieta baja en sal estricta.

Reacciones adversas: Las reacciones de hipersensibilidad o alergias (angioedema, ardor o escozor en el lugar de la inyección, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada dolor de cabeza, prurito hipotensión, modorra, nauseas, agitación, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo o vómitos) no se observan de forma frecuente en preparaciones de VWF y pueden, en algunos casos progresar a una anafilaxis severa (o shock) Se han observado raros casos de hipertermia.

La aparición de un inhibidor del factor von Willebrand, especialmente en pacientes con enfermedad tipo 3 es muy raro. Si se desarrollan estos inhibidores, su presencia se manifiesta por una respuesta clínica insuficiente. La presencia de factor anti von Willebrand puede estar estrechamente correlacionada con reacciones anafilácticas, Por la tanto, la búsqueda de inhibidores se debe realizar en cualquier paciente con reacción anafiláctica. En estos casos, es aconsejable contactar un centro especializado en hemofilia.

En estudios clínicos con Wilfactin, realizado en 62 pacientes incluyendo 23 pacientes con enfermedad tipo 3, no se detectó inhibición después de su administración.

Hay riesgo de complicaciones trombo-embólicas, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o biológicos conocidos, para la seguridad con respecto a los agentes de transmisión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de efectos 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 a través del sistema nacional de Farmacovigilancia.

Interacciones:

Hasta la fecha no se conocen interacciones del Wilfactin con otros medicamentos.

Dosificación y grupo etario:

La terapia de reemplazo de la enfermedad de von Willebrand debe ser soportada o supervisada por un especialista en hemostasis.

Dosis:

Generalmente la administración de una UI/kg VWF incrementa el nivel de VWF: RCo en el plasma en aproximadamente 0,02 UI/ml (2%)

Se deben cumplir los valores de VWF: RCo > 0,6 UI/ml (60%) y FVIII: C > 0,4 UI/ml (40%)

La hemostasis generalmente se alcanza cuando el factor de coagulación VIII (FVIII: C) alcanza una tasa de 0.4 UI /mL (40%). La inyección del factor von Willebrand induce solo un incremento gradual del FVIII: C que alcanza su máximo entre 6 y 12 horas. No se puede corregir inmediatamente el FVII: C. Por lo tanto, si el valor inicial del FVIII: C del paciente, está por debajo del umbral, en todas las situaciones, donde es necesario una rápida corrección de la coagulopatía, tales como el tratamiento de hemorragias, trauma severo o cirugía de urgencia, es necesario co-administrar Factor VIII asociado con el factor de von Willebrand, para alcanzar un adecuado FVII: C para hemostasis.

Sin embargo, si no se necesita un incremento inmediato de FVIII: C, especialmente si la cirugía es planeada, o si la tasa base de FVIII:C es adecuada para hemostasis, el médico debe decidir la no utilización de la coadministración del FVIII durante la primera inyección del factor von Willebrand

Primera inyección:

Acta No. 03 de 2015

Página 179 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Inyectar una dosis de 40-80 UI /kg Wilfactin para el tratamiento de hemorragias o trauma asociado con la cantidad requerida de Factor VIII, calculado en la base de FVII: C en el plasma con el fin de alcanzar una adecuada tasa de FVIII: C inmediatamente antes de la cirugía o lo más pronto posible después de la ocurrencia de los episodios hemorrágicos o trauma severo. En caso de cirugía, la primera inyección debe ser administrada 1 h antes de la cirugía,

Una dosis inicial de 80 UI /kg de Wilfactin puede ser indicada, especialmente en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3, para los cuales son necesarias dosis altas para mantener los niveles adecuados.

En caso de una cirugía programada, se recomienda un retraso de 12-24 horas entre la primera de inyección de Wilfactin y la cirugía puede estar precedida por una segunda inyección una hora antes de la operación con Wilfactin. En este caso no es necesario coadministrar el factor VIII, hasta que el FVIII: C haya alcanzado una tasa de 0,4 UI/ml (40%) antes de la cirugía. Sin embargo esta tasa debe ser chequeada en cada paciente.

Inyecciones posteriores:

El tratamiento se debe continuar, si es necesario con solo Wilfactin a una dosis de 40.80 UI /kg por día, una o dos inyecciones durante uno a varias días. La dosis y frecuencia de las inyecciones debe ser siempre estar adaptado con el tipo de cirugía los factores biológicos y clínicos del paciente (VWF: RCo y FVIII: C) y del tipo y severidad del accidente cerebro vascular hemorrágico.

El tratamiento en casa se puede iniciar por decisión del médico especialmente en el caso de hemorragias moderadas a medias.

Profilaxis:

La profilaxis con Wilfactin se puede administrar a largo plazo en una dosis adecuada para cada individuo, Dosis de Wilfactin que oscilan entre 40-60 UI /kg administrada 2 o 3 veces a la semana, puede reducir el número de episodios hemorrágicos.

El uso de Wilfactin en niños menores de 6 años y en pacientes no tratados anteriormente para el factor von Willebrand no está documentado en estudios clínicos.

Vía de administración: 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:

Acta No. 03 de 2015

Página 180 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Evaluación farmacológica
- Prospecto informativo para el paciente versión Junio 2013

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 dificulto el estudio para es ésta sesión.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. IBUPROFENO 400 mg / CLORFENIRAMINA MALEATO 4 mg / FENILEFRINA CLORHIDRATO 10 mg / DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO 30 mg CÁPSULA BLANDA

Expediente : 20085770
Radicado : 2014154100
Fecha : 2014/11/25
Interesado : Pfizer S.A.S
Fabricante : Procaps S.A

Composición: Cada cápsula blanda contiene ibuprofeno 400 mg / clorfeniramina maleato 4 mg / fenilefrina clorhidrato 10 mg / dextrometorfano bromhidrato 30 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidase (IMAO), in inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos, emocionales, enfermedad de Parkinson o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si usted no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto. No usar en niños menores de 12 años

Precauciones y advertencias:

Acta No. 03 de 2015

Página 181 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

A menos que sea prescrito por un profesional de la salud suspenda la administración y consulte a su médico: Si el dolor empeora o dura más de 10 días o si la fiebre empeora o dura más de 3 días. Detenga su uso y consulte al médico si usted presenta reacciones alérgicas severas que incluyan: Enrojecimiento de la piel, prurito o ampollas; si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Consulte a su médico antes de usar si usted tiene problemas para respirar, tos crónica como la que ocurre al fumar o una enfermedad pulmonar crónica (tales como bronquitis crónica, asma o enfisema), hipertensión, enfermedad cardíaca, cirrosis hepática, enfermedad renal, problemas para orinar debido a un agrandamiento de la próstata, diabetes, enfermedad tiroidea, glaucoma o si usted está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con la administración de dosis bajas por períodos cortos de tiempo. Administre con precaución en mayores de 60 años. Manténgase fuera del alcance de los niños. Consulte a su médico antes de usar este producto si usted está embarazada o lactando.

No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosis accidental, descontinúe el uso y busque asistencia profesional de forma inmediata

Reacciones adversas:

Ibuprofeno:

Sangre y sistema linfático: Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia.

Cardíaco: Falla cardíaca, 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.

Dextrometorfano:

Sistema Inmune: Hipersensibilidad

Fenilefrina:

Alteraciones cardíacas: Palpitaciones, taquicardia

Alteraciones gastrointestinales: Náusea, vómito.

Alteraciones en el sistema inmune: Hipersensibilidad.

Alteraciones en el sistema nervioso: Mareo, cefalea, hiperactividad psicomotora.

Alteraciones psiquiátricas: Ansiedad, excitabilidad, insomnio, irritabilidad, nerviosismo.

Alteraciones en piel y tejido subcutáneo: Rash, urticaria

Alteraciones vasculares: Hipertensión, incremento de la presión arterial.

Clorfeniramina:

Sangre y sistema linfático:

Agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia hipoplásica, trombocitopenia.

Alteraciones cardíacas:

Bradicardia, extrasístoles, palpitaciones, taquicardia.

Alteraciones en el ojo:

Visión deteriorada; Visión borrosa.

Alteraciones gastrointestinales:

Constipación, diarrea, sequedad en la boca, náusea, vómito.

Alteraciones generales y en el sitio de administración:

Malestar general, fatiga.

Alteraciones en el sistema inmune:

Shock anafiláctico, Hipersensibilidad.

Alteraciones en el sistema nervioso:

Coordinación anormal, mareo, cefalea, sedación, somnolencia.

Alteraciones psiquiátricas:

Estado de confusión, euforia, excitabilidad, irritabilidad, nerviosismo, inquietud.

Alteraciones renales y urinarias:

Acta No. 03 de 2015

Página 183 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Disuria, retención urinaria.

Alteraciones respiratorias, torácicas y en el mediastino:

Sequedad de garganta y/o nasal.

Alteraciones en piel y tejido subcutáneo:

Erupción en la piel, reacciones de fotosensibilidad, rash, urticaria

Interacciones:

Si 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.

No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoaminó oxidasa (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos, emocionales, enfermedad de Parkinson o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si usted no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto

Consulte a su médico antes de tomar este producto: Si usted está tomando o ha tomado recientemente medicamentos antihipertensivos o simpaticomiméticos. Si está tomando sedantes o tranquilizantes, ya que se puede presentar mayor somnolencia. Evite tomar bebidas alcohólicas, pueden aumentar la somnolencia.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años: Tomar 1 cápsula cada 6 a 8 horas, no exceder 3 cápsulas diarias

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 asociación
- SPC versión 1.0 de noviembre de 2014

Acta No. 03 de 2015

Página 184 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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 cápsula blanda contiene ibuprofeno 400 mg / clorfeniramina maleato 4 mg / fenilefrina clorhidrato 10 mg / dextrometorfano bromhidrato 30 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidase (IMAO), in inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos, emocionales, enfermedad de Parkinson o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si usted no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto. No usar en niños menores de 12 años. Embarazo (tercer trimestre). Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Precauciones y advertencias:

A menos que sea prescrito por un profesional de la salud suspenda la administración y consulte a su médico: Si el dolor empeora o dura más de 10 días o si la fiebre empeora o dura más de 3 días. Detenga su uso y consulte al médico si usted presenta reacciones alérgicas severas que incluyan: Enrojecimiento de la piel, prurito o ampollas; si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Consulte a su médico antes de usar si usted tiene problemas para respirar, tos crónica como la que ocurre al fumar o una enfermedad pulmonar crónica (tales como bronquitis crónica, asma o enfisema), hipertensión, enfermedad cardíaca, cirrosis hepática, enfermedad renal, problemas para orinar debido a un agrandamiento de la próstata, diabetes, enfermedad tiroidea, glaucoma o si usted está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con la administración de dosis bajas por períodos cortos de tiempo. Administre con precaución en mayores de 60 años. Manténgase fuera del alcance de los niños. Consulte a su médico antes de usar este producto si usted está embarazada o lactando.

No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosis accidental, descontinúe el uso y busque asistencia profesional de forma inmediata

Reacciones adversas:

Ibuprofeno:

Sangre y sistema linfático: Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia.

Cardíaco: Falla cardíaca, 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: I 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.

Dextrometorfano:

Sistema Inmune: Hipersensibilidad

Fenilefrina:

Alteraciones cardíacas: Palpitaciones, taquicardia

Alteraciones gastrointestinales: Náusea, vómito.

Alteraciones en el sistema inmune: Hipersensibilidad.

Alteraciones en el sistema nervioso: Mareo, cefalea, hiperactividad psicomotora.

Alteraciones psiquiátricas: Ansiedad, excitabilidad, insomnio, irritabilidad, nerviosismo.

Alteraciones en piel y tejido subcutáneo: Rash, urticaria

Alteraciones vasculares: Hipertensión, incremento de la presión arterial.

Clorfeniramina:

Sangre y sistema linfático:

Agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia hipoplásica, trombocitopenia.

Alteraciones cardíacas:

Bradicardia, extrasístoles, palpitaciones, taquicardia.

Alteraciones en el ojo:

Visión deteriorada; Visión borrosa.

Alteraciones gastrointestinales:

Constipación, diarrea, sequedad en la boca, náusea, vómito.

Alteraciones generales y en el sitio de administración:

Malestar general, fatiga.

Alteraciones en el sistema inmune:

Shock anafiláctico, Hipersensibilidad.

Alteraciones en el sistema nervioso:

Coordinación anormal, mareo, cefalea, sedación, somnolencia.

Alteraciones psiquiátricas:

Estado de confusión, euforia, excitabilidad, irritabilidad, nerviosismo, inquietud.

Alteraciones renales y urinarias:

Disuria, retención urinaria.

Alteraciones respiratorias, torácicas y en el mediastino:

Sequedad de garganta y/o nasal.

Alteraciones en piel y tejido subcutáneo:

Erupción en la piel, reacciones de fotosensibilidad, rash, urticaria

Interacciones:

Si 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.

No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoaminó oxidasa (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos, emocionales, enfermedad de Parkinson o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si usted no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto

Consulte a su médico antes de tomar este producto: Si usted está tomando o ha tomado recientemente medicamentos antihipertensivos o simpaticomiméticos. Si está tomando sedantes o tranquilizantes, ya que se puede presentar mayor somnolencia. Evite tomar bebidas alcohólicas, pueden aumentar la somnolencia.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años: Tomar 1 cápsula cada 6 a 8 horas, no exceder 3 cápsulas diarias

Vía de administración: Vía Oral

Condición de venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 16.6.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a las contraindicaciones conceptuadas.

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.

3.1.4.2. IBUPROFENO 400 mg, CLORHIDRATO DE DIFENHIDRAMINA 25 mg, CLORHIDRATO DE FENILEFRINA 10 mg

Expediente : 20085796
Radicado : 2014154236
Fecha : 2014/11/25

Acta No. 03 de 2015

Página 188 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : Tecnoquímicas S.A

Fabricante : Tecnoquímicas S.A

Composición:

Cada cápsula blanda contiene ibuprofeno 400 mg, clorhidrato de difenhidramina 25 mg, clorhidrato de fenilefrina 10 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones: Alivio Sintomático del Resfriado

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo 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. No administrar en niños menores de 12 años. No usar con otros productos que contengan Ibuprofeno (u otro analgésico), Fenilefrina (u otro descongestionante), Difenhidramina (u otro antihistamínico). No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o después de dos semanas de suspender la medicina IMAO; si está inseguro que la medicina que está tomando contiene una IMAO, consulte a su médico.

Precauciones y advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30mL/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar el tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Pregunte a su médico antes de usar si usted tiene glaucoma, problemas para orinar debidos a un crecimiento de la próstata (hipertrofia prostática), una enfermedad pulmonar crónica (tal como bronquitis crónica, asma o enfisema), hipertensión arterial, una enfermedad en el corazón, diabetes, alteraciones en la tiroides, insuficiencia renal o hepática. Si la fiebre se mantiene o empeora luego de 3 días o si el dolor u otros síntomas se mantienen o empeoran luego de 7 días, consulte a su médico. Puede producir somnolencia. Sea cuidadoso si maneja vehículos a motor u opera maquinaria. Consulte a su médico si está tomando sedantes o tranquilizantes ya que estos pueden aumentar la somnolencia. Embarazo y lactancia. No exceda la dosis recomendada.

Reacciones adversas:

Acta No. 03 de 2015

Página 189 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Durante la terapia con Ibuprofeno se han reportado los siguientes eventos adversos: Epigastralgia, pirosis, diarrea, distensión abdominal, náuseas, vómitos, cólicos abdominales, constipación, mareos, rash, prurito, tinnitus, disminución del apetito, edema, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, sangre oculta en materia fecal, esta última en menor proporción que en otros antiinflamatorios no esteroideos. Ambliopía reversible y en raras ocasiones se ha presentado síndrome de Stevens-Johnson. Se puede presentar disfunción renal reversible, elevación de la creatinina, falla renal aguda y ocasionalmente síndrome nefrótico, los cuales se pueden presentar varios días después de iniciar la terapia, especialmente en pacientes a riesgo como los que presentan lesión renal preexistente y depleción de líquidos entre otros. Puede presentarse casos de meningitis aséptica en pacientes que están tomando antiinflamatorios no esteroideos, esta se presenta pocas horas después de su ingesta y suele acompañarse de fiebre, cefalea, dolor abdominal, rigidez de nuca, puede tornarse letárgico y eventualmente comatoso, existe una posible relación con pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedades relacionadas con el tejido conectivo; los síntomas se resuelven al suspender el fármaco. Los eventos adversos gastrointestinales se pueden minimizar al administrar el ibuprofeno con leche o alimentos y monitoreando a los pacientes que presenten un alto riesgo potencial para estos eventos adversos como son los adultos mayores, los que reciben altas dosis de antiinflamatorios no esteroideos, de anticoagulantes, corticosteroides, los que tengan antecedentes de úlcera péptica, los fumadores, los alcohólicos o en general las personas que tengan un pobre estado de salud. Se pueden presentar alteraciones en las pruebas hepáticas hasta en un 15% de los pacientes; en caso que se presenten signos o síntomas de una reacción hepática severa se debe suspender el ibuprofeno.

Con la Fenilefrina se han reportado inquietud, ansiedad, nerviosismo, alucinaciones, depresión del sistema nervioso central. Hipertensión arterial, dolor precordial, palpitaciones, arritmias y colapso cardiovascular con hipotensión. Disuria, debilidad, palidez periférica, náuseas, vómito, epigastralgia.

Con la Difenhidramina se ha reportado la aparición de los siguientes eventos adversos: Urticaria, erupción cutánea, shock anafiláctico, fotosensibilidad, diaforesis, escalofríos, sequedad de la boca, la nariz y la garganta, hipotensión, dolor de cabeza, palpitaciones, alteraciones del ritmo cardíaco como taquicardia, extrasístoles y alargamiento del intervalo QT. Anemia hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis. Sedación, somnolencia, mareo, alteraciones de la coordinación, fatiga, confusión, inquietud, excitación, nerviosismo, temblores, irritabilidad, insomnio, euforia, parestesias, visión borrosa, diplopía, vértigo, tinnitus, laberintitis aguda, neuritis, convulsiones. Malestar epigástrico, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea. Frecuencia urinaria, dificultad para

orinar, retención urinaria, menstruación temprana. Sistema respiratorio: Alteraciones de las secreciones bronquiales, sensación de opresión en el tórax o en la garganta, sibilancias, disnea, congestión de la nariz.

Interacciones:

Ibuprofeno: El uso simultáneo del Ibuprofeno con el acetaminofén puede aumentar el riesgo de eventos adversos renales. La administración junto con corticoides o alcohol aumentan el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso concomitante con hipoglucemiantes orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos, ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y posiblemente también debido al desplazamiento de los hipoglucemiantes orales de las proteínas séricas. La asociación con probenecid puede disminuir su excreción y aumentar la concentración sérica potenciando su eficacia o aumentando su potencial toxicidad. El Ibuprofeno puede reducir el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico, e incrementa las concentraciones plasmáticas de litio, metotrexate y glicósidos cardiacos. El riesgo de nefrotoxicidad se puede incrementar con el uso concomitante de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), ciclosporina, tacrolimus o diuréticos, y también se puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECA, beta bloqueadores y diuréticos. Puede aumentar el efecto de la fenitoína y las sulfonilúreas. No debe administrarse con otros antiinflamatorios no esteroideos. El uso concomitante de los AINEs y la warfarina está asociado con un alto riesgo de sangrado gastrointestinal comparados con el uso de cada principio activo por separado.

Difenhidramina: Puede presentarse interacción con los fármacos que producen depresión del sistema nervioso central como el alcohol, los hipnóticos, los sedantes y los derivados opioides. Al ser administrado junto con los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs), la Atropina y los antidepresivos tricíclicos se prolonga e intensifica los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos y los efectos presores cardiacos de la Fenilefrina. La Fenilefrina inhibe la enzima CYP2D6 del complejo enzimático Citocromo P450 lo que sugiere una posible interacción teórica con el metabolismo del Metoprolol. No debe usarse Fenilefrina de manera simultánea con Quinidina porque presentan un sinergismo farmacodinámico y aumentan los riesgos de causar prolongación del intervalo QT. Se debe evitar el uso de Difenhidramina con otros antihistamínicos de primera generación por una disminución de la transmisión colinérgica. En general los inhibidores de la actividad CYP2D6 como los antibióticos imidazólicos tipo Ketoconazol, macrólidos tipo Claritromicina y la Quinina pueden tener interacciones con la Difenhidramina.

Fenilefrina: Al ser administrada con los inhibidores de la MAO, se prolongan e intensifican los efectos cardiacos de la Fenilefrina; teóricamente este efecto podría presentarse

también con los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Las combinaciones de productos que contienen Fenilefrina y un broncodilatador simpaticomimético no deben ser usados de manera simultánea con Epinefrina o cualquier otro fármaco de actividad simpaticomimética, debido a que se pueden presentar taquicardia u otras arritmias. Los antidepresivos tricíclicos, la Atropina, la Guanetidina y los fármacos oxitócicos pueden potenciar los efectos vasopresores de la Fenilefrina. Las fenotiazinas poseen algún efecto bloqueador α -adrenérgico, por lo tanto, la administración previa de una fenotiazina puede reducir el efecto presor y la duración de la acción de la Fenilefrina.

Dosificación y grupo etario:

Adultos y Niños mayores de 12 años: Administrar una cápsula blanda cada 24 horas, preferiblemente antes del momento de dormir.

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 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 aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada cápsula blanda contiene ibuprofeno 400 mg, clorhidrato de difenhidramina 25 mg, clorhidrato de fenilefrina 10 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones: Alivio Sintomático del Resfriado

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal,

sangrado gastrointestinal. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidase (IMAO), in inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos, emocionales, enfermedad de Parkinson o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si usted no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto. No usar en niños menores de 12 años. Embarazo (tercer trimestre). Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Precauciones y advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30mL/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar el tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Pregunte a su médico antes de usar si usted tiene glaucoma, problemas para orinar debidos a un crecimiento de la próstata (hipertrofia prostática), una enfermedad pulmonar crónica (tal como bronquitis crónica, asma o enfisema), hipertensión arterial, una enfermedad en el corazón, diabetes, alteraciones en la tiroides, insuficiencia renal o hepática. Si la fiebre se mantiene o empeora luego de 3 días o si el dolor u otros síntomas se mantienen o empeoran luego de 7 días, consulte a su médico. Puede producir somnolencia. Sea cuidadoso si maneja vehículos a motor u opera maquinaria. Consulte a su médico si está tomando sedantes o tranquilizantes ya que estos pueden aumentar la somnolencia. Embarazo y lactancia. No exceda la dosis recomendada.

Reacciones adversas:

Durante la terapia con Ibuprofeno se han reportado los siguientes eventos adversos: Epigastralgia, pirosis, diarrea, distensión abdominal, náuseas, vómitos, cólicos abdominales, constipación, mareos, rash, prurito, tinnitus, disminución del apetito, edema, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, sangre oculta en materia fecal, esta última en menor proporción que en otros antiinflamatorios no esteroideos. Ambliopía reversible y en raras ocasiones se ha presentado síndrome de Stevens-Johnson. Se puede presentar disfunción renal reversible, elevación de la creatinina, falla renal aguda y ocasionalmente síndrome nefrótico, los cuales se pueden presentar varios días después de iniciar la terapia,

especialmente en pacientes a riesgo como los que presentan lesión renal preexistente y depleción de líquidos entre otros. Puede presentarse casos de meningitis aséptica en pacientes que están tomando antiinflamatorios no esteroideos, esta se presenta pocas horas después de su ingesta y suele acompañarse de fiebre, cefalea, dolor abdominal, rigidez de nuca, puede tornarse letárgico y eventualmente comatoso, existe una posible relación con pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedades relacionadas con el tejido conectivo; los síntomas se resuelven al suspender el fármaco. Los eventos adversos gastrointestinales se pueden minimizar al administrar el ibuprofeno con leche o alimentos y monitoreando a los pacientes que presenten un alto riesgo potencial para estos eventos adversos como son los adultos mayores, los que reciben altas dosis de antiinflamatorios no esteroideos, de anticoagulantes, corticosteroides, los que tengan antecedentes de úlcera péptica, los fumadores, los alcohólicos o en general las personas que tengan un pobre estado de salud. Se pueden presentar alteraciones en las pruebas hepáticas hasta en un 15% de los pacientes; en caso que se presenten signos o síntomas de una reacción hepática severa se debe suspender el ibuprofeno.

Con la Fenilefrina se han reportado inquietud, ansiedad, nerviosismo, alucinaciones, depresión del sistema nervioso central. Hipertensión arterial, dolor precordial, palpitaciones, arritmias y colapso cardiovascular con hipotensión. Disuria, debilidad, palidez periférica, náuseas, vómito, epigastralgia.

Con la Difenhidramina se ha reportado la aparición de los siguientes eventos adversos: Urticaria, erupción cutánea, shock anafiláctico, fotosensibilidad, diaforesis, escalofríos, sequedad de la boca, la nariz y la garganta, hipotensión, dolor de cabeza, palpitaciones, alteraciones del ritmo cardiaco como taquicardia, extrasístoles y alargamiento del intervalo QT. Anemia hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis. Sedación, somnolencia, mareo, alteraciones de la coordinación, fatiga, confusión, inquietud, excitación, nerviosismo, temblores, irritabilidad, insomnio, euforia, parestesias, visión borrosa, diplopía, vértigo, tinnitus, laberintitis aguda, neuritis, convulsiones. Malestar epigástrico, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea. Frecuencia urinaria, dificultad para orinar, retención urinaria, menstruación temprana. Sistema respiratorio: Alteraciones de las secreciones bronquiales, sensación de opresión en el tórax o en la garganta, sibilancias, disnea, congestión de la nariz.

Interacciones:

Ibuprofeno: El uso simultáneo del Ibuprofeno con el acetaminofén puede aumentar el riesgo de eventos adversos renales. La administración junto con corticoides o alcohol aumentan el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso concomitante con hipoglucemiantes orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos, ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y posiblemente también debido al desplazamiento de los hipoglucemiantes orales de las proteínas séricas. La asociación con probenecid puede disminuir su excreción y aumentar la concentración sérica potenciando su eficacia o aumentando su potencial toxicidad. El Ibuprofeno puede reducir el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico, e incrementa las concentraciones plasmáticas de litio, metotrexate y glicósidos cardiacos. El riesgo de nefrotoxicidad se puede incrementar con el uso concomitante de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), ciclosporina, tacrolimus o diuréticos, y también se puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECA, beta bloqueadores y diuréticos. Puede aumentar el efecto de la fenitoína y las sulfonilúreas. No debe administrarse con otros antiinflamatorios no esteroideos. El uso concomitante de los AINEs y la warfarina está asociado con un alto riesgo de sangrado gastrointestinal comparados con el uso de cada principio activo por separado.

Difenhidramina: Puede presentarse interacción con los fármacos que producen depresión del sistema nervioso central como el alcohol, los hipnóticos, los sedantes y los derivados opioides. Al ser administrado junto con los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs), la Atropina y los antidepresivos tricíclicos se prolonga e intensifica los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos y los efectos presores cardiacos de la Fenilefrina. La Fenilefrina inhibe la enzima CYP2D6 del complejo enzimático Citocromo P450 lo que sugiere una posible interacción teórica con el metabolismo del Metoprolol. No debe usarse Fenilefrina de manera simultánea con Quinidina porque presentan un sinergismo farmacodinámico y aumentan los riesgos de causar prolongación del intervalo QT. Se debe evitar el uso de Difenhidramina con otros antihistamínicos de primera generación por una disminución de la transmisión colinérgica. En general los inhibidores de la actividad CYP2D6 como los antibióticos imidazólicos tipo Ketoconazol, macrólidos tipo Claritromicina y la Quinina pueden tener interacciones con la Difenhidramina.

Fenilefrina: Al ser administrada con los inhibidores de la MAO, se prolongan e intensifican los efectos cardiacos de la Fenilefrina; teóricamente este efecto podría presentarse también con los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Las combinaciones de productos que contienen Fenilefrina y un broncodilatador simpaticomimético no deben ser usados de manera simultánea con Epinefrina o cualquier otro fármaco de actividad simpaticomimética, debido a

que se pueden presentar taquicardia u otras arritmias. Los antidepresivos tricíclicos, la Atropina, la Guanetidina y los fármacos oxitócicos pueden potenciar los efectos vasopresores de la Fenilefrina. Las fenotiazinas poseen algún efecto bloqueador α -adrenérgico, por lo tanto, la administración previa de una fenotiazina puede reducir el efecto presor y la duración de la acción de la Fenilefrina.

Dosificación y grupo etario:

Adultos y Niños mayores de 12 años: Administrar una cápsula blanda cada 24 horas, preferiblemente antes del momento de dormir.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 16.6.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a las contraindicaciones conceptuadas.

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.

3.1.4.3. POLYGYNAX® CÁPSULA VAGINAL POLYGYNAX® VIRGO CÁPSULA VAGINAL

Expediente : 20086509
Radicado : 2014161401
Fecha : 2014/12/05
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Innothera Chouzy

Composición:

Polygynax® Cápsula Vaginal
Cada Cápsula Vaginal contiene:
Sulfato de Neomicina 35 000 UI
Sulfato de Polimixina B 35 000 UI

Acta No. 03 de 2015

Página 196 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nistatina 100 000 UI

Polygynax® Virgo Cápsula Vaginal

Cada Cápsula Vaginal contiene:

Sulfato de Neomicina 35 000 UI

Sulfato de Polimixina B 35 000 UI

Nistatina 100 000 UI

Forma farmacéutica: Cápsula vaginal

Indicaciones: Tratamiento local de vaginitis debido a gérmenes sensibles y tratamiento de vaginitis no específica. Deben tomarse en cuenta las recomendaciones oficiales relacionadas con el uso apropiado de productos antibacteriales.

Contraindicaciones: Este producto médico está contraindicado en las siguientes situaciones:

- En caso de historia de hipersensibilidad a alguno de los componentes (o sensibilidad por grupo),
- En caso de uso de diafragmas y condones de látex,
- En caso de alergia al maní o la soya, debido a la presencia del aceite de soya.

Este producto farmacéutico generalmente no se recomienda con espermicidas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

En caso de intolerancia local o reacción alérgica, debe interrumpirse el tratamiento.

La sensibilización a antibióticos por vía local puede comprometer el posterior uso del mismo antibiótico o de antibióticos relacionados que usan la misma ruta sistémica.

Precauciones de uso:

La duración del tratamiento debe ser limitada debido al riesgo de seleccionar gérmenes resistentes y la superinfección de estos gérmenes.

En ausencia de datos sobre la importancia de las fracciones de neomicina y polimixina B resorbidas por la mucosa, no puede excluirse el riesgo de efectos sistémicos, que aumentan especialmente con la insuficiencia renal.

Este producto farmacéutico contiene aceite de soya, y puede producir reacciones de hipersensibilidad (urticaria, choque anafiláctico).

Embarazo:

Debido a la presencia de un aminósido, la neomicina, que causa un riesgo ototóxico, y a la posibilidad de absorción sistémica, el uso de este producto farmacéutico no se recomienda durante el embarazo.

Lactancia:

Debido a la inmadurez digestiva del recién nacido y a las propiedades farmacocinéticas de este producto farmacéutico, no se recomienda su prescripción durante la lactancia.

Reacciones adversas:

Posibilidad de eczema alérgico por contacto, esto ocurre más frecuentemente con el uso a largo plazo. Estas lesiones pueden extenderse a áreas remotas de las áreas tratadas.

El riesgo de incidencia de los efectos sistémicos tóxicos (renales, de oído) es limitado, debido a la recomendación de un periodo de tratamiento a corto plazo.

Reporte de reacciones adversas sospechadas:

Es importante reportar las reacciones adversas sospechadas después de la autorización del producto farmacéutico. Esto permite una monitorización continua del equilibrio beneficio/riesgo del producto farmacéutico. Se solicita a los profesionales de la salud reportar cualquier reacción adversa sospechada, a través del sistema nacional de reporte: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM – Agencia de Seguridad de Productos Sanitarios de Francia) y Centros Regionales de Farmacovigilancia – Sitio web: www.anism.sante.fr.

Interacciones:

Combinaciones contraindicadas:

+ Condones y diafragmas (látex)

Riesgo de ruptura.

Combinaciones no recomendadas:

+ Espermicidas

Es probable que cualquier tratamiento vaginal local inactive la anticoncepción con espermicidas locales.

Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 03 de 2015

Página 198 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Polygynax®:

Para adultos únicamente

Una cápsula vaginal en la noche durante 12 días.

Polygynax virgo:

Específicamente diseñado para niñas pequeñas y adolescentes.

Una instilación vulvo-vaginal en la noche, después de la limpieza, durante 6 días consecutivos. Instilar la suspensión medicinal en el vestíbulo y en la vagina, presionando lentamente la cápsula.

Vía de administración: Vaginal

Condición de venta: Venta con fórmula facultativa

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
- Prospectos: Información para el usuario de los productos Polygynax® y Polygynax® Virgo del 31/01/2014
- Resumen de las características de los productos Polygynax® y Polygynax® Virgo del 31/01/2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con suficiente casuística que permitan evaluar la real utilidad frente a otros tratamientos específicos de actividad comprobada, por cuanto los estudios presentados no fueron realizados con la asociación propuesta, son de baja casuística, metodológicamente inadecuados, no controlados ni comparativos.

3.1.4.4. ADAPALENE – PERÓXIDO DE BENZOILO – FOSFATO DE CLINDAMICINA

Expediente : 20079465

Acta No. 03 de 2015

Página 199 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Radicado : 2014083624 / 2014166390
Fecha : 16/12/2014
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada 100 gramos de gel contienen: adapalene 0.1%, peróxido de benzoilo 5.0% y fosfato de clindamicina 1%.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento tópico del acné vulgar leve o moderado.

Contraindicaciones: La combinación de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0% no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los principios activos. Embarazo y lactancia. Niños menores de doce años. Historia de enteritis regional o colitis ulcerativa o colitis secundaria a antibióticos.

Precauciones:

- La combinación de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0% no debe ser aplicada sobre la piel lesionada (heridas, eczemas o exantemas); evítese el contacto con los ojos, la boca, los orificios nasales y las mucosas. Si el medicamento entra en contacto con los ojos lave inmediatamente con abundante agua. Evite la exposición excesiva a la luz solar o radiación UV. Si ocurre alguna reacción alérgica suspenda su uso y comuníquese con su médico.
- Embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos del uso tópico de los tres principios activos de la combinación durante el embarazo; aunque en ninguno de ellos se ha demostrado un efecto teratogénico establecido cuando se aplican por vía tópica en humanos, no se recomienda el uso de la combinación en gel de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0% durante este periodo de tiempo. En caso de que la mujer quede en embarazo durante el tiempo de tratamiento con la combinación tópica de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0% debe suspender inmediatamente el tratamiento.
- Lactancia: No existen estudios que determinen con fiabilidad la transferencia de los tres principios activos en la leche materna de los seres humanos después de su aplicación tópica. No se prevén efectos en el lactante, ya que la exposición sistémica de la mujer que amamanta a los principios contenidos en la combinación, es insignificante.

Acta No. 03 de 2015

Página 200 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Anticoncepción: Por el contenido de Adapalene (0.1%) se recomienda el uso de anticoncepción efectiva y regular en todas las mujeres que reciben el tratamiento con la combinación tópica de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0%, para el manejo de su cuadro clínico.
- Uso en niños: La seguridad de Adapalene 0.1% no se ha evaluado en niños menores de 12 años. En este grupo de edad no se recomienda el uso de la combinación tópica de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0%.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentemente informadas durante los ensayos clínicos con Adapalene en gel al 0.1%, Clindamicina 1% o Peróxido de Benzoilo 5.0% están limitadas a la piel. Los eventos más reportados son en orden descendente, descamación, piel seca, eritema y sensación de ardor (10-30% de los pacientes tratados). Otros eventos usuales son prurito, irritación, dolor, edema y decoloración de la piel (1-10%).

Interacciones:

Peróxido de Benzoilo es una sustancia que ha demostrado tener un efecto sinérgico terapéutico cuando se combina con otros medicamentos tópicos contra el acné (retinoides-antibióticos). Se ha reportado disminución de la posibilidad de resistencia bacteriana cuando se usa en forma concomitante Peróxido de Benzoilo con un antibiótico tópico.

Adapalene 0.1% no tiene interacciones medicamentosas conocidas. Adapalene 0.1% no tiene absorción sistémica por lo cual el potencial de interacciones con medicamentos sistémicos es mínimo.

El fosfato de Clindamicina inactiva *in vitro* es hidrolizada a Clindamicina por la acción de las fosfatasa presentes en la piel. Aplicaciones repetidas de fosfato de Clindamicina en concentraciones equivalentes a 1%, permiten la detección de niveles muy bajos del principio activo en suero (< 3 ng/ml de Clindamicina); aproximadamente 0.25% de la dosis es recuperada en la orina como Clindamicina. La posibilidad de interacciones con medicamentos de acción sistémica es mínima.

Dosificación y Grupo Etario: Una vez al día. Hombres y Mujeres mayores de 12 años con diagnóstico de acné vulgar. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento. Durante el mismo deben usar un método anticonceptivo regular.

Acta No. 03 de 2015

Página 201 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Vía de administración: Tópica

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 concepto emitido en el Acta 18 de 2014, numeral 3.1.4.4., en el sentido de allegar los estudios clínicos que demuestran que la combinación triple es significativamente más eficaz que las combinaciones dobles que ya se encuentran incluidas en las Normas Farmacológicas Colombianas

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.

3.1.4.5 ACETAMINOFÉN, FENILEFRINA Y DEXTROMETORFANO CÁPSULA BLANDA

Expediente : 20078272
Radicado : 2014070260 / 2014167189
Fecha : 16/12/2014
Interesado : Glaxosmithkline Argentina S.A.
Fabricante : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene 325mg de Acetaminofen + 5mg de Fenilefrina clorhidrato + 10mg de Hidrobromuro de Dextrometorfano.

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: Este producto está contraindicado en pacientes:

- Con antecedentes de hipersensibilidad al paracetamol, fenilefrina, dextrometorfano o los componentes del producto;
- Que estén tomando o hayan tomado inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO) en las últimas dos semanas
- Con o en riesgo de desarrollar falla respiratoria (por ejemplo, aquellas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, o durante un ataque de asma o una exacerbación de asma)

Acta No. 03 de 2015

Página 202 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Precauciones y advertencias: Se debe buscar la opinión de un médico antes de tomar este producto en pacientes con:

- Insuficiencia hepática o renal; una enfermedad del hígado subyacente aumenta el riesgo hepático con el paracetamol.
- Tos crónica o persistente, como ocurre con el asma o el enfisema, o cuando la tos se acompaña de secreciones excesivas;
- Hipertensión;
- Enfermedad cardiovascular;
- Diabetes;
- Hipertiroidismo;
- Glaucoma de ángulo cerrado;
- Feocromocitoma;
- Agrandamiento de la glándula próstata;
- Enfermedad vascular oclusiva (por ejemplo, el fenómeno de Raynaud).
- Úsarlo con precaución en pacientes que toman los siguientes medicamentos:
- Betabloqueadores y otros antihipertensivos
- Antidepresivos tricíclicos
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

No usar en pacientes que toman otros simpaticomiméticos (como descongestionantes, supresores del apetito y psicoestimulantes de tipo anfetamina)

Evitar el uso concomitante de otros medicamentos para la tos y el resfriado.

Evitar el consumo concomitante de alcohol

Consultar el médico si los síntomas persisten por más de 7 días, o están acompañados de fiebre alta, erupciones en la piel o dolor de cabeza persistente.

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

Dosificación y Grupo Etario:

- Para administración oral
- Duración máxima de uso sin opinión médica: 7 días.
- Si los síntomas persisten, consulte al médico.
- No exceda la dosis declarada.
- Intervalo mínimo de dosificación: 4 horas.
- No debe usarse con otros productos que contengan acetaminofén, descongestionantes o medicinas para la tos y el resfriado.

Acta No. 03 de 2015

Página 203 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Adultos (incluidos los adultos mayores) y niños de 12 años o más:

- Dos cápsulas (650 mg, acetaminofen/ 20 mg dextrometorfano / 10 mg fenilefrina) cada 6 horas según sea necesario, tomadas con agua.
- Intervalo mínimo de dosificación: 4 horas
- Dosis diaria máxima: 8 cápsulas (2600 mg acetaminofén / 80 mg dextrometorfano / 40 mg fenilefrina) en 24 horas.

Niños menores de 12 años: No debe administrarse a niños menores de 12 años de edad

Vía de administración: Oral

Interacciones: A continuación se mencionan las interacciones potenciales y clínicamente significativas con otros medicamentos. Se debe buscar la opinión de un médico antes de tomar acetaminofén, dextrometorfano, fenilefrina en combinación con los siguientes medicamentos:

Inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO)	Pueden ocurrir reacciones severas como hipertensión o síndrome de la serotonina al tomar este producto simultáneamente, o dentro de las dos semanas después de la toma de un IMAO.
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos o IMAO	El uso concomitante de dextrometorfano con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos o IMAO puede resultar en el síndrome de la serotonina con cambios en el estado mental, hipertensión, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos y temblor.
Antidepresivos tricíclicos (por ejemplo la amitriptilina)	Pueden aumentar el riesgo de que se presenten efectos secundarios cardiovasculares con la fenilefrina.
Aminas simpaticomiméticas	El uso concomitante de fenilefrina con otras aminas simpaticomiméticas puede aumentar el riesgo de que se presenten efectos secundarios cardiovasculares.
Beta bloqueadores y otros antihipertensivos (como debrisoquina, guanetidina, reserpina, metildopa entre otros)	La fenilefrina puede reducir la eficacia de los medicamentos betabloqueadores y los medicamentos antihipertensivos. El riesgo de hipertensión y de otros efectos secundarios cardiovasculares puede aumentar.
Digoxina y glucósidos cardíacos	El uso concomitante de fenilefrina con digoxina o glucósidos cardíacos puede aumentar el riesgo de tener palpitaciones irregulares o un ataque cardíaco.
Warfarina y otras cumarinas	El efecto anticoagulante de la warfarina y de otras cumarinas puede aumentar con el uso diario regular y prolongado de acetaminofén incrementando el riesgo de hemorragia; las dosis ocasionales no tienen un efecto significativo.
Alcohol	El uso concomitante de dextrometorfano y de alcohol puede aumentar los efectos antidepresivos de ambas sustancias sobre el sistema nervioso central.
Inhibidores del citocromo P450 2D6	Los niveles de dextrometorfano pueden aumentar con el uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 2D6 como los antiarrítmicos quinidina y amiodarona, los antidepresivos como la fluoxetina y la paroxetina, u otros medicamentos que inhiban el citocromo P450 2D6 como el haloperidol y la tioridazina.

Efectos Adversos:

Acta No. 03 de 2015

Página 204 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Acetaminofén

Los eventos adversos tomados de los datos de ensayos clínicos históricos son poco frecuentes y de una exposición menor del paciente. Por lo tanto, los eventos reportados en la amplia experiencia de comercialización de una dosis terapéutica/rotulada y que son considerados atribuibles están tabulados a continuación por grupo de órganos y sistemas.

Ya que estas reacciones se reportaron voluntariamente de una población de tamaño incierto, la frecuencia de estas reacciones es desconocida, pero probablemente sea muy rara (ocurrencia en $<1/10000$ pacientes).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos de los sistemas sanguíneo y linfático	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxia Reacciones de hipersensibilidad cutánea como erupciones cutáneas, angioedema y el síndrome de Stevens Johnson entre otros.
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Broncoespasmos en pacientes sensibles a la aspirina y otros AINE
Trastornos hepatobiliares	Disfunción hepática

- Dextrometorfano

En ensayos clínicos se han observado los siguientes eventos adversos que probablemente representen reacciones adversas poco comunes al dextrometorfano (por ejemplo, ocurrencia en $\geq 1/1000$ a $<1/100$ pacientes). A continuación Se mencionan las reacciones adversas por grupo de órganos y sistemas según MedDRA.

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareo
Trastornos gastrointestinales	Trastorno gastrointestinal, náuseas, vómito, incomodidad abdominal

A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de dextrometorfano luego de su comercialización. La frecuencia de estas reacciones no se conoce, pero probablemente sea muy rara (ocurrencia en $< 1/10000$ pacientes).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (por ejemplo, sarpullido, urticaria, angioedema)
Trastornos del sistema nervioso	Se ha reportado el síndrome de la serotonina (con cambios en el estado mental, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos, temblor e hipertensión) cuando se ha tomado dextrometorfano simultáneamente con IMAO o medicamentos serotoninérgicos como los ISRS.

Acta No. 03 de 2015

Página 205 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Fenilefrina

Los siguientes eventos adversos se han observado en ensayos clínicos y, por consiguiente, pueden representar los eventos adversos más comunes. A continuación se mencionan los eventos adversos por grupo de órganos y sistemas según el MedDRA:

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo, insomnio
Trastornos cardíacos	Aumento de la presión arterial
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómito

A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de fenilefrina posterior a su comercialización (Sweetman, 2008). La frecuencia de estas reacciones no se conoce, pero probablemente sea rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) o muy rara ($< 1/10000$).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (por ejemplo sarpullido, urticaria, dermatitis alérgica)
Trastornos oculares	Midriasis, glaucoma agudo de ángulo cerrado, más probable en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos renales y urinarios	Disuria, retención urinaria. Es más probable que ocurra en pacientes con obstrucción en el tracto de salida de la vejiga como la hipertrofia prostática.

Condición de venta: Venta Libre

El interesado presente a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.4.8., en el sentido de incluir dentro de la información para prescribir la información fármaco dinámica para Dextrometorfano y Fenilefrina, así mismo el interesado aclara que no se hace corrección sobre la información para el consumidor, por cuanto esta no incluye datos referentes a farmacodinamia de los principios activos.

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.

3.1.4.6. IZINOVA

Acta No. 03 de 2015

Página 206 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20086727
Radicado : 2014163330
Fecha : 2014/12/10
Interesado : LaFranco S.A.S.
Fabricante : Ipsen Pharma S.A.S

Composición:

Cada frasco de 6 onzas contiene una solución oral, con 17.5 gramos de sulfato de sodio, 3.13 gramos de sulfato de potasio y 1.6 gramos de sulfato de magnesio

Forma farmacéutica: Solución oral.

Presentaciones: Kit de Preparación Intestinal que contiene 2 frascos de 6 onzas cada uno. Cada frasco de 6 onzas contiene: 17.5 gramos de sulfato de sodio, 3.13 gramos de sulfato de potasio y 1.6 gramos de sulfato de magnesio

Indicaciones: Laxante osmótico indicado para la limpieza del colon como preparación para la colonoscopia en adultos.

Contraindicaciones:

- Obstrucción gastrointestinal
- Perforación intestinal
- Retención gástrica
- Íleo
- Colitis tóxica o megacolon tóxico
- Alergias conocidas a los componentes del kit.

Precauciones y Advertencias:

Anormalidades graves en la química de líquidos y suero: Recomendar a todos los pacientes que se hidraten en forma adecuada antes, durante y después del uso del Kit de Preparación Intestinal. Si un paciente sufre vómitos importantes o signos de deshidratación después de tomar el Kit de Preparación Intestinal, se debe considerar la posibilidad de realizar análisis de laboratorio posteriores a la colonoscopia (electrolitos, creatinina y BUN).

Las perturbaciones de líquidos y electrolitos pueden provocar reacciones adversas graves, entre ellas arritmias, convulsiones y disfunción renal.

Acta No. 03 de 2015

Página 207 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Los pacientes con anormalidades en los electrolitos deben corregir dichas anormalidades antes de someterse al tratamiento con el Kit de Preparación Intestinal. Además se debe tener precaución al prescribir el Kit de Preparación Intestinal a pacientes con afecciones, o que toman medicación que aumente el riesgo de perturbaciones de líquidos y electrolitos o que puedan aumentar el riesgo de reacciones adversas de convulsiones, arritmias y disfunción renal.

El Kit de Preparación Intestinal puede producir la elevación temporal del ácido úrico. Las fluctuaciones del ácido úrico en pacientes con gota pueden precipitar un ataque agudo de gota. Se debe tener en cuenta una posible elevación del ácido úrico antes de administrar el Kit de Preparación Intestinal a pacientes con gota u otros trastornos del metabolismo del ácido úrico.

Arritmia cardíaca: Se han informado casos aislados de arritmias asociadas con el uso de productos laxantes osmóticos iónicos para la preparación intestinal. Se debe prescribir entonces con precaución a pacientes con riesgo aumentado de arritmias (por ejemplo, pacientes con antecedentes de QT prolongado, arritmias no controladas, infarto miocárdico reciente, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva o cardiomiopatía). Se debe considerar la realización de un ECG antes de la dosis y después de la colonoscopia en pacientes con riesgo aumentado de arritmias cardíacas graves.

Convulsiones: Se han informado convulsiones tónico-clónicas generalizadas y/o pérdida del conocimiento asociadas con el uso de productos de preparación intestinal, en pacientes sin antecedentes de convulsiones. Los casos de convulsiones estuvieron asociados con anormalidades en los electrolitos (por ejemplo, hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia e hipomagnesemia) y baja osmolalidad en suero. Las anormalidades neurológicas se resolvieron mediante la corrección de las alteraciones en líquidos y electrolitos.

Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y/o riesgo aumentado de convulsiones, por ejemplo pacientes que toman fármacos que reduce el umbral convulsivo (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos), pacientes en proceso de abandonar el consumo de alcohol o benzodiazepinas o pacientes con hiponatremia comprobada o sospechada.

Disfunción renal: Se debe tener precaución al prescribir éste fármaco en pacientes con deterioro de la función renal o pacientes que tomen medicación concomitante que pueda afectar la función renal (como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina o medicamentos

antiinflamatorios no esteroides). Se debe advertir a estos pacientes sobre la importancia de una hidratación adecuada, y considerar la posibilidad de realizar análisis de laboratorio previo y posterior a la colonoscopia (electrolitos, creatinina y BUN).

Ulceraciones de la mucosa colónica y colitis isquémica: La administración de productos laxantes osmóticos puede producir ulceraciones aftosas de la mucosa colónica y se han informado casos más graves de colitis isquémica que requirieron hospitalización. El uso simultáneo de laxantes estimulantes puede aumentar esos riesgos. Se deben tener en cuenta las posibles ulceraciones de las mucosas producidas por la preparación intestinal, al interpretar los hallazgos de la colonoscopia en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) comprobada o sospechada.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal significativa: Si existe sospecha de obstrucción o perforación gastrointestinal, se deben efectuar los estudios de diagnóstico adecuados para descartar esas afecciones antes de administrar la preparación Intestinal. Se debe utilizar con precaución en pacientes con colitis ulcerativa activa grave.

Aspiración: Se debe utilizar con precaución en pacientes con alteración del reflejo nauseoso y en pacientes con propensión a la regurgitación o aspiración. Esos pacientes deben estar bajo observación durante la administración de la solución para preparación intestinal.

No indicado para ingestión directa: Cada frasco se debe diluir con agua hasta alcanzar un volumen final de 16 onzas, y la ingestión de agua adicional recomendada es importante para la tolerancia del paciente. La ingestión directa de la solución sin diluir, puede aumentar el riesgo de náuseas, vómitos, deshidratación y alteraciones de los electrolitos.

Reacciones adversas:

Experiencia de estudios clínicos: Teniendo en cuenta que los estudios clínicos se efectúan bajo condiciones con variaciones amplias, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar en forma directa con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En un ensayo clínico multicéntrico, controlado, comparativo del Kit de Preparación Intestinal con un producto de preparación intestinal que contiene polietilén glicol y electrolitos (PEG + E) administrados en régimen de dosis dividida (2 días), las reacciones adversas más comunes después de la administración del Kit de Preparación Intestinal

fueron: malestar general, distensión abdominal, dolor abdominal, náuseas, vómitos y dolor de cabeza. Otras reacciones adversas menos comunes fueron bloqueo atrioventricular (1 caso) y aumento de la creatina quinasa. En este estudio, los pacientes que recibieron el Kit de Preparación Intestinal se limitaron a ingerir un desayuno liviano seguido de líquidos translúcidos; a los pacientes que recibieron el producto de preparación intestinal de PEG + E se les permitió tomar un desayuno normal y un almuerzo ligero, seguido de líquidos translúcidos.

Las reacciones adversas emergentes del tratamiento se observaron en al menos el 2% de los pacientes en el régimen de dosis dividida (2 días)

Sistema	Régimen de dosis dividida (2 días)	
	SUPREP N=180	Producto PEG + E N=189
Malestar general	54%	67%
Distensión abdominal	40%	52%
Dolor abdominal	36%	43%
Náuseas	36%	33%
Vómitos	8%	4%
Dolor de cabeza	1,1%	0,5%

La Tabla 2 de éste estudio muestra los porcentajes de pacientes que desarrollaron nuevas anomalías de electrolitos y ácido úrico después de completar la preparación intestinal, tanto con el Kit de Preparación Intestinal, como con el producto PEG+E, administrados en régimen de dosis dividida (2 días).

Tabla 2: Pacientes con química sanguínea normal pre-tratamiento que cambiaron a un valor anormal durante el régimen de dosis dividida (2 días)

		Día de la colonoscopia n (%)*	Día 30 n (%)*
Ácido úrico (alto)	SUPREP	27 (23.5)	13 (11.5)
	PEG + electrolitos	12 (9.5)	20 (16.7)
Bicarbonato (bajo)	SUPREP	20 (12.7)	7 (4.4)
	PEG + electrolitos	24 (15.2)	4 (2.7)
Bilirrubina, total (alta)	SUPREP	14 (8.5)	0 (0)
	PEG + electrolitos	20 (11.7)	3 (1.9)
Brecha aniónica (alta) †	SUPREP	14 (8.9)	3 (1.9)
	PEG + electrolitos	12 (7.6)	2 (1.4)
BUN (alto)	SUPREP	2 (1.6)	14 (11.2)
	PEG + electrolitos	4 (2.9)	19 (14.5)
Calcio (alto)	SUPREP	16 (10.4)	8 (5.2)
	PEG + electrolitos	6 (3.7)	6 (3.9)
Cloruro (alto)	SUPREP	4 (2.4)	6 (3.7)
	PEG + electrolitos	20 (12.2)	6 (3.8)
Creatinina (alta)	SUPREP	3 (1.9)	5 (3.2)
	PEG + electrolitos	2 (1.2)	8 (5.2)
Osmolalidad (alta)	SUPREP	8 (5.8)	NA
	PEG + electrolitos	19 (12.9)	NA
Osmolalidad (baja)	SUPREP	3 (2.2)	NA
	PEG + electrolitos	2 (1.4)	NA
Potasio (alto)	SUPREP	3 (1.8)	6 (3.7)
	PEG + electrolitos	5 (2.9)	8 (4.9)
Sodio (bajo)	SUPREP	5 (3.1)	1 (0.6)
	PEG + electrolitos	4 (2.3)	2 (1.2)

*Porcentaje (n/N) de pacientes donde N= número de pacientes con línea base normal que tuvieron valores anormales en el o los puntos temporales de interés.

†Pacientes con bicarbonato normal en la línea base que mostraron niveles bajos de bicarbonato (≤ 21 mEq/L) y brecha aniónica alta (≥ 13 mEq/L) el día de la colonoscopia o el día 30.

Hubo también 408 pacientes que participaron en un estudio en el cual se administraron el Kit de Preparación Intestinal o el producto PEG+E en régimen de dosis única en la tarde (1 día). En el régimen de dosis única en la tarde (1 día) se observaron tasas más altas de malestar general, distensión abdominal y náuseas en comparación con el régimen de dosis dividida (2 días) para ambas preparaciones. Los pacientes tratados con el Kit de Preparación Intestinal presentaron tasas más altas de vómitos con el régimen de dosis única en la tarde (1 día). El régimen de dosis única en la tarde (1 día) se asoció con tasas más altas de valores anormales para ciertos electrolitos, en comparación con el régimen de dosis dividida (2 días) para ambas preparaciones. Para el Kit de Preparación Intestinal, el régimen de dosis única en la tarde (1 día) estuvo asociado con

Acta No. 03 de 2015

Página 211 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

tasas más altas de bilirrubina total (alta), BUN (alto), potasio (alto), creatinina (alta), osmolalidad (alta), y ácido úrico (alto), que el régimen de dosis dividida (2 días) del Kit de Preparación Intestinal. No se recomienda la administración del Kit de Preparación Intestinal en régimen de dosis única en la tarde (1 día).

Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar los riesgos debido a anomalías en líquidos y electrolitos: Se debe tener precaución al prescribir el Kit de Preparación Intestinal SUPREP a pacientes con afecciones, o que toman fármacos que aumente el riesgo de perturbaciones de líquidos y electrolitos o que puedan aumentar el riesgo de reacciones adversas de convulsiones, arritmias y disfunción renal. Se debe considerar la realización de evaluaciones adicionales, según resulte adecuado en pacientes que toman esos medicamentos concomitantes.

Posibilidad de alteración de la absorción de medicamentos: La medicación oral administrada dentro de la primera hora después de ingerir cada dosis del Kit de Preparación Intestinal Suprep puede ser eliminada del tracto gastrointestinal y es posible que no se absorba en forma adecuada.

Dosificación y Grupo Etario:

El Kit de Preparación Intestinal se debe tomar por vía oral como dosis dividida.

La dosis para la limpieza de colon requiere la administración de los dos frascos del Kit de Preparación Intestinal. Cada frasco se administra como 16 onzas de solución diluida de la siguiente manera.

Régimen de dosis dividida (de dos días):

El día anterior a la colonoscopia:

- El día anterior a la colonoscopia se puede tomar un desayuno ligero o consumir sólo líquidos translúcidos. Evite ingerir líquidos de color rojo o violeta, leche y bebidas alcohólicas.
- Temprano en la tarde anterior a la colonoscopia verter el contenido de uno de los frascos del Kit de Preparación Intestinal en el vaso de mezclar proporcionado en el Kit. Llenar el vaso con agua hasta la línea de 16 onzas y beber todo el contenido.
- Tome dos vasos adicionales de agua llenándolos hasta la línea de 16 onzas durante la hora siguiente.

El día de la colonoscopia:

- Consuma sólo líquidos translúcidos hasta después de la colonoscopia. Evite ingerir líquidos de color rojo o violeta, leche y bebidas alcohólicas.

- La mañana de la colonoscopia (entre 10 y 12 horas después de la dosis de la tarde): verter el contenido del segundo frasco del Kit de Preparación Intestinal en el vaso de mezclar proporcionado en el Kit. Llenar el vaso con agua hasta la línea de 16 onzas y beber todo el contenido.
- Tome dos vasos adicionales de agua llenándolos hasta la línea de 16 onzas durante la hora siguiente.
- Termine toda la preparación intestinal mencionada anteriormente, al menos dos horas antes de la colonoscopia o según se lo indique el médico.

Grupo etario: Laxante osmótico indicado para la limpieza del colon como preparación para la colonoscopia en adultos

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
- Inserto radicado bajo el número de la referencia.

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 dificulto el estudio para es ésta sesión.

3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. PIROXICAM® PARCHE TRANSDÉRMICO

Expediente : 20078932
Radicado : 2014076990
Fecha : 17/12/2014
Interesado : Pharma Law Colombia S.A.S
Fabricante : Changzhou Siyao Pharmaceuticals Co., Ltd.

Composición: Cada parche (22 cms²) contiene piroxicam 48 mg

Forma farmacéutica: Parche transdérmico

Acta No. 03 de 2015

Página 213 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Alivio del dolor e inflamación, tales como osteoartritis (artrosis, enfermedad articular degenerativa), lesiones postraumáticas o musculoesqueléticas agudas sean leves o moderadas, incluyendo tendinitis, tenosinovitis, periartitis, esguinces, distensiones y dolor de espalda inferior.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Reacciones alérgicas a Ácido Acetilsalicílico o AINES.

Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.

Disfunción hepática severa.

No utilizar en durante el embarazo, la lactancia, ni en niños menores de 14 años, en estos grupos no se ha establecido la seguridad del producto.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: Este producto es para el alivio de dolores, especialmente leve a moderado. Además de este producto, los pacientes crónicos pueden utilizar otros medicamentos o tratamientos bajo las instrucciones del médico.

Este producto no se puede utilizar en los ojos ni en las mucosas ni en lesiones abiertas de piel, o cuando existen otras lesiones de piel que afecten el área de aplicación como eczema. Si no se observa mejoría en una semana, consulte a su médico.

Puede presentarse sensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroideos, por tanto no debe administrarse a pacientes a quienes estos fármacos inducen síntomas de asma, rinitis, angiodema o urticaria, si se presenta irritación, se debe discontinuar.

Advertencias: Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina $<30\text{mL/min}$). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que se debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

En el caso del Ácido Acetilsalicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.

Este producto no debe ser utilizado para los dolores agudos.

Reacciones adversas: De vez en cuando pueden presentarse picazón local, enrojecimiento, dermatitis, piel caliente, manchas rojas, etc. Retire el parche inmediatamente y lave el área profusamente.

Interacciones: No han sido bien documentadas hasta el momento, pero si se presentan pueden ser similares a las del Piroxicam en gel.

Vía de administración: Tópica exclusivamente.

Dosificación y grupo etario: Adultos y mayores de 14 años, aplicar 1 parche al día (1 parche cada 24 horas).

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. 2014010935, emitido mediante Acta No. 18 de 2014, numeral 3.1.5.1, en el sentido de allegar información solicitada y acogiéndose a las consideraciones de la Sala, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2014, numeral 3.1.5.1., 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 parche (22 cms²) contiene piroxicam 48 mg

Forma farmacéutica: Parche transdérmico

Indicaciones: Alivio del dolor e inflamación, tales como osteoartritis (artrosis, enfermedad articular degenerativa), lesiones postraumáticas o musculoesqueléticas agudas sean leves o moderadas, incluyendo tendinitis, tenosinovitis, periartrosis, esguinces, distensiones y dolor de espalda inferior.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Reacciones alérgicas a Ácido Acetilsalicílico o AINES.

Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.

Disfunción hepática severa.

No utilizar en durante el embarazo, la lactancia, ni en niños menores de 14 años, en estos grupos no se ha establecido la seguridad del producto.

Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Precauciones y advertencias:

Precauciones: Este producto es para el alivio de dolores, especialmente leve a moderado. Además de este producto, los pacientes crónicos pueden utilizar otros medicamentos o tratamientos bajo las instrucciones del médico.

Este producto no se puede utilizar en los ojos ni en las mucosas ni en lesiones abiertas de piel, o cuando existen otras lesiones de piel que afecten el área de aplicación como eczema. Si no se observa mejoría en una semana, consulte a su médico.

Puede presentarse sensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroideos, por tanto no debe administrarse a pacientes a quienes estos fármacos inducen síntomas de asma, rinitis, angiodema o urticaria, si se presenta irritación, se debe discontinuar.

Advertencias: Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina $<30\text{mL/min}$). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que se debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

En el caso del Ácido Acetilsalicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.

Este producto no debe ser utilizado para los dolores agudos.

Reacciones adversas: De vez en cuando pueden presentarse picazón local, enrojecimiento, dermatitis, piel caliente, manchas rojas, etc. Retire el parche inmediatamente y lave el área profusamente.

Interacciones: No han sido bien documentadas hasta el momento, pero si se presentan pueden ser similares a las del Piroxicam en gel.

Vía de administración: Tópica exclusivamente.

Dosificación y grupo etario: Adultos y mayores de 14 años, aplicar 1 parche al día (1 parche cada 24 horas).

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N30

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.

3.1.5.2. ACEBROFILINA GEL

Expediente : 20083222
Radicado : 2014128399
Fecha : 2014/10/06
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada 1 mL contiene acebrofilina (ambroxol teofilina) - 5 mg

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento sintomático y preventivo de las patologías agudas y crónicas del sistema respiratorio caracterizadas por fenómenos de hipersecreción y broncoespasmo, tales como: Bronquitis obstructiva o asmático, asma bronquial, traqueobronquitis, bronconeumonías, bronquiectasias, neumoconiosis, rinofaringitis, laringotraqueitis, enfisema pulmonar

Contraindicaciones: El uso de este medicamento es contraindicado en caso de hipersensibilidad conocida la acebrofilina, los derivados de xantina y/o demás componentes de las fórmulas.

Precauciones y Advertencias:

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas y en período de lactancia

El producto debe ser usado con cautela en pacientes que presentan cardiopatías, hipertensión, hipoxemia grave, úlcera péptica, arritmia cardíaca, enfermedad renal o hepática, hipertiroidismo, infarto del miocardio reciente (menos de 6 meses), insuficiencia cardíaca y en pacientes ancianos.

Se recomienda no fumar durante el tratamiento.

Informe a su médico sobre cualquier medicamento que esté usando antes del inicio o durante el tratamiento

Reacciones adversas: Existen relatos de indisposición gastrointestinal (náuseas) y ocasionalmente mareos. También pueden ocurrir reacciones como, agitación, arritmia cardíaca, aumento de la tasa de azúcar en la sangre, aumento de temperatura corporal, aumento de latidos cardíacos, confusión mental, convulsión, diarrea dolor de cabeza, dolor de estómago, erupción en la piel, excitación, insomnio, irritabilidad, palpitación, caída de presión arterial, respiración acelerada y vómito.

La interrupción del medicamento produce el rápido desaparecimiento de estos síntomas

Interacciones: La acebrofilina interactúa con otros derivados de la xantina y con betabloqueadores. La acción de este medicamento puede aumentar por el uso de alcohol, alopurinol, anticonceptivo oral, betabloqueador, bloqueador del canal de calcio, carbamazepina, cimetidina, corticosteroide, disulfiram, diurético de asa, efedrina, hormona de tiroides, interferón, isoniazida, macrólido, mexiletina, quinolona, tiabendazol, vacuna contra gripe.

La acción de este medicamento puede disminuir por la aminoglutetimida, barbiturato, carbamazepina, carbón, ketoconazol, cigarro, diurético de asa, hidantoína, isoniazida, rifampicina, simpaticomimético (estimulante beta), sulfinpirazona, tioamina.

Este medicamento puede sufrir o provocar aumento de las reacciones adversas con tetraciclina

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo de edad	Dosis
1 a 3 años	2.5 ml dos veces al día
3 a 6 años	5 mL, dos veces al día
6 a 12 años	10 mL, dos veces al día

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:

Acta No. 03 de 2015

Página 218 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

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 esta sesión.

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. PRECEDEX® 400 µg/100 mL (4 µg/mL) PRECEDEX® 200 µg/50 mL (4 µg/mL)

Expediente : 20087868
Radicado : 2014171614
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Hospira Ltda
Fabricante : Hospira Inc Mc Pherson

Composición:

Componente	Concentración: 4 mcg/mL	
	200 mcg/50mL	400 mcg/100mL
	Cantidad por unidad	Cantidad por unidad
Clorhidrato de Dexmedetomidina	236 mcg	472 mcg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Presentaciones:

400 mcg/100 ml (4 mcg/ml)

200 mcg/50 ml (4 mcg/ml)

Indicaciones: Precedex® está indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos.

Contraindicaciones: El Clorhidrato de Dexmedetomidina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Dexmedetomidina.

Alergia a los componentes de la fórmula.

Abuso y dependencia de drogas

Precauciones y Advertencias: Durante la administración de Dexmedetomidina se recomienda monitoreo electrocardiográfico (ECG), de la tensión arterial y de la saturación de oxígeno en forma continua.

Se deberá administrar con precaución en pacientes con trastornos bradicárdicos severos preexistentes (bloqueo cardíaco avanzado), o en pacientes con disfunción ventricular severa preexistente (fracción de eyección <30%), incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca, en quienes el tono simpático es un factor crítico para el mantenimiento del equilibrio hemodinámico.

La administración de Dexmedetomidina puede reducir la tensión arterial y/o la frecuencia cardíaca. Debido a que la Dexmedetomidina reduce la actividad simpática, estos efectos podrán volverse muy pronunciados en pacientes con control nervioso autónomo desensibilizado (edad, diabetes, hipertensión crónica, cardiopatía severa).

La prevención de la hipotensión y de la bradicardia deberá tomar en cuenta la estabilidad hemodinámica del paciente y la normovolemia antes de la administración de Dexmedetomidina.

Los pacientes hipovolémicos pueden volverse hipotensos al recibir Dexmedetomidina. Por lo tanto, se deberán administrar líquidos antes y durante la administración de Dexmedetomidina.

Además, en aquellas situaciones en las que se administren otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos, la administración de

Dosificación y Grupo Etario: Para pacientes adultos, se recomienda iniciar la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina con una dosis de carga de 1.0 mcg/kg durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0.2 a 1.4 mcg/kg/h. La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ser ajustada para alcanzar el nivel de sedación deseado.

Vía de Administración: IV

Acta No. 03 de 2015

Página 220 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interacciones: Interacciones medicamentosas

Generales

Estudios in vitro indican que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450 clínicamente significativas.

Anestésicos/sedantes/hipnóticos/opiáceos:

Es probable que la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina junto con anestésicos, sedantes, hipnóticos u opiáceos, produzca un aumento de sus efectos. Estudios específicos han confirmado estos efectos con Sevoflurano, Isoflurano, Propofol, Alfentanilo y Midazolam. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre la exmedetomidina y el Isoflurano, Propofol, Alfentanilo y Midazolam. Sin embargo, debido a los efectos farmacodinámicos, cuando se coadministren con Clorhidrato de Dexmedetomidina podrá ser necesaria una reducción en la dosis con estos agentes.

Bloqueantes neuromusculares:

No se observaron aumentos clínicamente importantes en la magnitud del bloqueo neuromuscular ni interacciones farmacocinéticas con la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina y rocuronio

Efectos Adversos: Los efectos adversos incluyen los datos de estudios clínicos de sedación en UCI en los cuales 576 pacientes recibieron Clorhidrato de Dexmedetomidina. En forma global, los episodios adversos emergentes del tratamiento más frecuentemente observados fueron hipotensión, bradicardia, boca seca y náusea.

La siguiente tabla ilustra los episodios adversos más frecuentemente informados como emergentes del tratamiento y relacionados con el mismo

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 la nueva concentración.

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:

Componente	Concentración: 4 mcg/mL	
	200 mcg/50mL	400 mcg/100mL
	Cantidad por unidad	Cantidad por unidad
Clorhidrato de Dexmedetomidina	236 mcg	472 mcg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Presentaciones:

400 mcg/100 ml (4 mcg/ml)

200 mcg/50 ml (4 mcg/ml)

Indicaciones: Precedex® está indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos.

Contraindicaciones: El Clorhidrato de Dexmedetomidina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Dexmedetomidina. Alergia a los componentes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias:

Precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Puede producir taquifilaxia y tolerancia.

Durante la administración de Dexmedetomidina se recomienda monitoreo electrocardiográfico (ECG), de la tensión arterial y de la saturación de oxígeno en forma continua.

Se deberá administrar con precaución en pacientes con trastornos bradicárdicos severos preexistentes (bloqueo cardíaco avanzado), o en pacientes con disfunción ventricular severa preexistente (fracción de eyección <30%), incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca, en quienes el tono simpático es un factor crítico para el mantenimiento del equilibrio hemodinámico.

La administración de Dexmedetomidina puede reducir la tensión arterial y/o la frecuencia cardíaca. Debido a que la Dexmedetomidina reduce la actividad simpática, estos efectos podrán volverse muy pronunciados en pacientes con control nervioso autónomo desensibilizado (edad, diabetes, hipertensión crónica, cardiopatía severa).

La prevención de la hipotensión y de la bradicardia deberá tomar en cuenta la estabilidad hemodinámica del paciente y la normovolemia antes de la administración de Dexmedetomidina.

Los pacientes hipovolémicos pueden volverse hipotensos al recibir Dexmedetomidina. Por lo tanto, se deberán administrar líquidos antes y durante la administración de Dexmedetomidina.

Además, en aquellas situaciones en las que se administren otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos, la administración de
Dosificación y Grupo Etario: Para pacientes adultos, se recomienda iniciar la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina con una dosis de carga de 1.0 mcg/kg durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0.2 a 1.4 mcg/kg/h. La velocidad de la infusión de mantenimiento debe ser ajustada para alcanzar el nivel de sedación deseado.

Vía de Administración: IV

Interacciones: Interacciones medicamentosas

Generales

Estudios in vitro indican que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450 clínicamente significativas.

Anestésicos/sedantes/hipnóticos/opiáceos:

Es probable que la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina junto con anestésicos, sedantes, hipnóticos u opiáceos, produzca un aumento de sus efectos. Estudios específicos han confirmado estos efectos con Sevoflurano, Isoflurano, Propofol, Alfentanilo y Midazolam. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre la exmedetomidina y el Isoflurano, Propofol, Alfentanilo y Midazolam. Sin embargo, debido a los efectos farmacodinámicos, cuando se coadministren con Clorhidrato de Dexmedetomidina podrá ser necesaria una reducción en la dosis con estos agentes.

Acta No. 03 de 2015

Página 223 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Bloqueantes neuromusculares:

No se observaron aumentos clínicamente importantes en la magnitud del bloqueo neuromuscular ni interacciones farmacocinéticas con la administración de Clorhidrato de Dexmedetomidina y rocuronio

Efectos Adversos:

Los efectos adversos incluyen los datos de estudios clínicos de sedación en UCI en los cuales 576 pacientes recibieron Clorhidrato de Dexmedetomidina. En forma global, los episodios adversos emergentes del tratamiento más frecuentemente observados fueron hipotensión, bradicardia, boca seca y náusea.

La siguiente tabla ilustra los episodios adversos más frecuentemente informados como emergentes del tratamiento y relacionados con el mismo

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.17.1.0.N10

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. TRIPLE STRENGTH

Expediente : 20086892
Radicado : 2014164939
Fecha : 2014/12/12
Interesado : Healthy America Colombia S.A.S
Fabricante : Robinson Pharma INC.

Composición:

Cada Tableta con cubierta entérica contiene glucosamina sulfato 2KCl 750 mg, condroitina sulfato 85% USP 600 mg, MSM (metilsulfonilmetano) 250 mg.

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica

Acta No. 03 de 2015

Página 224 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de la osteoartritis. Coadyuvante para la artrosis primaria o secundaria. Osteocondrosis, espondilosis, condromalacia de rótula, peroartritis capulohumeral.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Embarazo y lactancia. Pacientes menores de 18 años, Fenilcetonuria, Insuficiencia renal severa.

Precauciones y Advertencias: En pacientes tratados con anticoagulantes orales se recomienda mantener vigilancia estrecha de los indicadores apropiados (TP, TTP, sangría, Etc) para hacer ajustes necesarios.

Puede presentarse intolerancia gástrica transitoria y reversible. Se recomienda tomarse con las comidas principales.

Reacciones adversas: No se conocen

Interacciones: La administración oral de Glucosamina puede favorecer la absorción gastrointestinal de la tetraciclina y reducir la de la penicilina y el cloranfenicol cuando son administrados concomitantemente por vía oral. No existe interacción con analgésicos antiinflamatorios

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: Tomar una tableta al día.

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 con cubierta entérica contiene glucosamina sulfato 2KCl 750 mg, condroitina sulfato 85% USP 600 mg, MSM (metilsulfonilmetano) 250 mg.

Acta No. 03 de 2015

Página 225 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica

Indicaciones: Tratamiento alternativo en el manejo sintomático de osteoartrosis (osteoartritis o enfermedad articular degenerativa) de rodilla en los pacientes en quienes no ha habido respuesta o ésta ha sido insuficiente con otros medicamentos y medidas no farmacológicas o las mismas no han podido implementarse en ellos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Embarazo y lactancia. Pacientes menores de 18 años, Fenilcetonuria, Insuficiencia renal severa.

Precauciones y Advertencias: En pacientes tratados con anticoagulantes orales se recomienda mantener vigilancia estrecha de los indicadores apropiados (TP, TTP, sangría, Etc) para hacer ajustes necesarios.

Puede presentarse intolerancia gástrica transitoria y reversible. Se recomienda tomarse con las comidas principales.

Reacciones adversas: No se conocen

Interacciones: La administración oral de Glucosamina puede favorecer la absorción gastrointestinal de la tetraciclina y reducir la de la penicilina y el cloranfenicol cuando son administrados concomitantemente por vía oral. No existe interacción con analgésicos antiinflamatorios

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: Tomar una tableta al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 5.3.0.0.N20.

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.

3.1.6.3. BUDEK PLUS®

Expediente : 20087782
Radicado : 2014171249
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Exeltis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A.

Composición: Cada polvo para inhalación (cápsula dura) contiene 400 mcg de budesonida y 12 mcg de formoterol

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación (Cápsula Dura)

Indicaciones: Tratamiento regular del asma, donde la combinación de un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide inhalados se ha encontrado apropiada. También está indicado en el tratamiento sintomático de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc), con historia de exacerbaciones respiratorias a pesar de la terapia regular con bronco dilatadores de acción prolongada.

Contraindicaciones: Si es usted alérgico (hipersensible) a la budesonida, el formoterol o al otro componente, que es la lactosa (que contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche).

Precauciones y advertencias: Antes de utilizar este medicamento, informe a su médico o farmacéutico:

- Si tiene diabetes.
- Si presenta alguna infección pulmonar.
- Si usted tiene la tensión arterial alta, o alguna vez ha tenido alguna enfermedad de corazón (Incluyendo latidos irregulares, pulso acelerado, estrechamiento de las arterias o insuficiencia cardiaca).
- Si tiene problemas de tiroides o de las glándulas suprarrenales.
- Si presenta niveles bajos de potasio en la sangre.
- Si tiene problemas graves de hígado.
- Debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar.
- Niños menores de seis (6) años este medicamento debe ser suministrado con precaución en pacientes con desórdenes cardiovasculares severos incluyendo arritmias, diabetes mellitus, hipocalcemia no tratada o tirotoxicosis.
- Debe tenerse con precaución al tratarse pacientes con una prolongación de intervalo qtc. El tratamiento con derivados xantínicos, esteroides y diuréticos puede potenciar el

Acta No. 03 de 2015

Página 227 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

efecto hipopotasémico, por lo que debe vigilarse las concentraciones séricas de potasio durante el tratamiento del asma severa aguda.

- Debe evitarse el tratamiento concomitante con el ketoconazol u otros potentes inhibidores de la enzima CYP3A4 para el producto de la referencia.

Dosificación y Grupo Etario: Asma: Budek Plus no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Budek Plus debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad.

Dosis recomendadas:

Adultos (a partir de 18 años): 1 inhalación, dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 2 inhalaciones dos veces al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad): 1 inhalación, dos veces al día

Niños (a partir de 6 años): Existe una concentración menor para niños de 6 a 11 años.

EPOC

Dosis recomendadas:

Adultos: 1 inhalación, dos veces al día.

Vía de Administración: Vía Inhalatoria

Interacciones: Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden reducir o inhibir el efecto del formoterol. Por tanto, Budesonida/Formoterol no debe administrarse junto a bloqueantes beta-adrenérgicos (incluyendo colirios), salvo que su uso esté justificado.

La administración simultánea de quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina), inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos puede prolongar el intervalo QTc y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Asimismo, la L-dopa, L-tiroxina, oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los fármacos simpaticomiméticos β_2 .

La administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa, incluyendo los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y procarbazona, pueden provocar reacciones de hipertensión.

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciban anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros fármacos beta-adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

La hipocalcemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

No se ha observado que la budesónida y el formoterol interaccionen con otros fármacos indicados en el tratamiento del asma

Efectos Adversos: Puesto que Budek Plus contiene budesónida y formoterol, puede producir el mismo perfil de reacciones adversas que estos dos fármacos. No se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas tras la administración simultánea de los dos compuestos. Las reacciones adversas más frecuentes son una extensión del efecto farmacológico de los agonistas beta₂, como temblor y palpitaciones, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento. En un ensayo clínico de 3 años de duración con budesónida en EPOC, se observó la aparición de hematomas en la piel y neumonía con una frecuencia del 10% y 6% respectivamente, en comparación con el 4% y 3% del grupo placebo

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 radicado bajo el No 2014171249
- Información para prescribir radicado bajo el No 2014171249

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 la eficacia y seguridad de las concentraciones solicitadas, teniendo en cuenta que las concentraciones incluidas en la Normas Farmacológicas son suficientes para cubrir satisfactoriamente las necesidades en las enfermedades propuestas con un balance beneficio/riesgo más favorable.

3.1.6.4. MS CONTIN®

Acta No. 03 de 2015

Página 229 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20087912
Radicado : 2014171845
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S
Fabricante : Bard Pharmaceuticals Limited

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 10 mg de sulfato de morfina
Cada tableta de liberación prolongada contiene 30 mg de sulfato de morfina
Cada tableta de liberación prolongada contiene 60 mg de sulfato de morfina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes. Depresión respiratoria, daño craneoencefálico, íleo paralítico, abdomen agudo, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, sensibilidad conocida a la morfina, enfermedad hepática aguda, administración concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa o dentro de las dos semanas posteriores a la suspensión de dicha terapia. Niños menores de un año.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes. Depresión respiratoria, daño craneoencefálico, íleo paralítico, abdomen agudo, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, sensibilidad conocida a la morfina, enfermedad hepática aguda, administración concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa o dentro de las dos semanas posteriores a la suspensión de dicha terapia. Niños menores de un año.

Precauciones y advertencias: Como con todos los narcóticos puede ser recomendable una reducción de dosis en los adultos mayores, en hipotiroidismo y en pacientes con daño significativo en la función renal o hepática. Úsese con precaución en pacientes con daño en la función respiratoria, asma bronquial severa, desórdenes convulsivos, alcoholismo agudo, delirium tremens, presión intracraneal elevada, hipotensión con hipovolemia, cor pulmonale severo, pacientes con historial de abuso de sustancias, pacientes dependientes de opioides, enfermedades del tracto biliar, pancreatitis, desórdenes inflamatorios del intestino, hipertrofia prostática e insuficiencia suprarrenal.

Si se sospecha de íleo paralítico o si ocurre durante el uso, se deberá suspender inmediatamente las tabletas de MS Contin®. La morfina puede disminuir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de epilepsia.

El mayor riesgo del exceso de opioides es la depresión respiratoria.

Acta No. 03 de 2015

Página 230 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Los pacientes que van a someterse a procedimientos adicionales para aliviar el dolor (por ejemplo, cirugía, bloqueo del plexo) no deben recibir las tabletas MS Contin® 24 horas previas a la intervención. Si un tratamiento adicional con MS Contin® es luego indicado, la dosificación deberá ser ajustada al nuevo requerimiento postoperatorio.

Las tabletas de MS Contin® deben ser usadas con precaución en postoperatorios y seguido de cirugía abdominal, debido a que la morfina debilita la motilidad intestinal y no deberá ser usado hasta que el médico se asegure de una función intestinal normal.

No es posible asegurar la bioequivalencia entre diferentes marcas de productos de morfina de liberación prolongada. Por lo tanto, se debe hacer énfasis que pacientes, una vez titulados en una dosis efectiva, no deberán ser cambiados de MS Contin®, a morfina de liberación retardada, sostenida o prolongada o a otras preparaciones de analgésicos opioides potentes sin una re-titulación y evaluación clínica.

Los pacientes pueden desarrollar tolerancia al medicamento con el uso crónico y requerir dosis más altas de manera progresiva para mantener el control del dolor. El uso prolongado de este producto puede conllevar a la dependencia física y puede ocurrir un síndrome de abstinencia luego de la terminación abrupta de la terapia. Cuando un paciente no requiere más terapia con morfina, se recomienda disminuir la dosis gradualmente para prevenir síntomas de abstinencia.

La hiperalgesia que no responda a un incremento adicional de la dosis de sulfato de morfina, puede ocurrir muy raramente, en particular en dosis altas. Puede ser requerida una reducción de la dosis de sulfato de morfina o el cambio de opioide.

La morfina tiene un perfil de abuso similar a otros opioides agonistas fuertes. La morfina puede ser buscada y abusada por personas con desórdenes de adicción manifestada o latente. Hay un potencial para el desarrollo de dependencia psicológica (adicción) a los analgésicos opioides, incluyendo la morfina. El producto deberá ser usado con precaución particular, en pacientes con un historial de abuso de alcohol y drogas.

Las tabletas de liberación prolongada se deben ingerir enteras, y no romperse, masticarse, disolverse o triturarse. La administración de tabletas rotas, masticadas o trituradas, puede conllevar a una liberación rápida y absorción de una dosis potencialmente fatal de morfina.

El abuso de formas farmacéuticas sólidas por administración parenteral puede esperarse que resulte en eventos adversos serios, los cuales pueden ser fatales.

El uso concomitante de alcohol y MS Contin[®] puede incrementar los efectos no deseables de las tabletas de MS Contin[®]; por lo tanto debe evitarse.

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, no deberán tomar las tabletas de 10, 30 y 60mg.

Las tabletas de liberación prolongada de MS Contin[®] de 30 y 60mg contienen Amarillo Sunset (E110) que puede causar reacciones alérgicas.

Dosificación y Grupo Etario: Las tabletas de MS Contin[®] deben ser usadas en intervalos de cada 12 horas. La dosificación es dependiente de la severidad del dolor, la edad del paciente y la historia previa de requerimientos de analgésicos.

Adultos

Un paciente que presenta dolor severo, no controlado con opioides débiles, normalmente deberá iniciar con 30mg cada 12horas. Pacientes previamente tratados con morfina oral de liberación normal deberán ser administrados con la misma dosis diaria total como tabletas de MS Contin[®] pero en dosis divididas a intervalos de 12 horas.

Un incremento en la severidad del dolor requerirá un incremento de la dosificación de las tabletas. Deberán darse dosis más altas, en incrementos del 30-50% donde sea posible, según sea necesario. La dosificación correcta de un paciente individual es aquella que es suficiente para el control del dolor, sin o con efectos colaterales tolerables por un periodo total de 12 horas. Es recomendable que una concentración de 200mg sea reservada para pacientes que ya hayan sido titulados a una dosis analgésica estable usando concentraciones más bajas de morfina o de otras preparaciones de opioides.

Pacientes que reciben tabletas MS Contin[®] en lugar de morfina parenteral, deben recibir dosis incrementada para compensar cualquier reducción de los efectos analgésicos asociados a la administración oral. Usualmente, esos incrementos requeridos son del orden de un 100%. En estos pacientes se requieren ajustes de dosis individuales.

Niños

Para niños con dolor severo por cáncer, se recomienda una dosis de inicio en el rango entre 0.2 a 0.8mg de morfina por Kg de peso corporal cada 12 horas. Las dosis deberán ser tituladas como en los adultos.

Dolor postoperatorio

Acta No. 03 de 2015

Página 232 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Las tabletas de MS Contin® no se recomiendan en las primeras 24 horas del post-operatorio o hasta que la función intestinal normal haya retornado; después de esto se sugiere el siguiente esquema de dosificación a discreción del médico:

- a) Se recomienda una dosis de 20mg cada 12 horas para pacientes por debajo de los 70Kg
- b) Se recomienda una dosis de 30mg cada 12 horas para pacientes por encima de los 70Kg
- c) Adultos mayores – una reducción en la dosificación puede ser recomendada

Se puede administrar morfina parenteral suplementaria si se requiere pero prestando atención a las dosis totales de morfina, y teniendo en cuenta los efectos prolongados de morfina en esta formulación de liberación prolongada.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: El sulfato de morfina potencia los efectos de los sedantes, anestésicos generales, fenotiazinas, otros depresores del Sistema Nervioso Central, relajantes musculares, antihipertensivos y gabapentina. Los efectos de interacción resultantes en depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, o coma, pueden generarse si estos medicamentos son tomados en combinación con las dosis usuales del sulfato de morfina.

El sulfato de morfina no debe ser coadministrado con inhibidores de la monoaminoxidasa, o dentro de dos semanas posteriores a la suspensión de dicha terapia.

El alcohol puede aumentar los efectos farmacodinámicos de las tabletas MS Contin®; el uso concomitante se debe evitar.

Medicamentos que bloquean la acción de la acetilcolina, por ejemplo antihistamínicos, anti-parkinsonianos y anti-eméticos, pueden interactuar con el sulfato de morfina y potenciar los eventos adversos anticolinérgicos.

La cimetidina inhibe el metabolismo del sulfato de morfina.

Las concentraciones plasmáticas del sulfato de morfina pueden ser reducidas por la rifampicina.

Aunque no hay datos farmacocinéticos disponibles para el uso concomitante de ritonavir con el sulfato de morfina, el ritonavir induce las enzimas hepáticas responsables de la

glucoronidación del sulfato de morfina, y posiblemente puede disminuir las concentraciones plasmáticas del sulfato de morfina

Efectos Adversos: Efectos sobre la capacidad de conducir y uso de maquinaria.

La morfina puede modificar las reacciones de los pacientes a un mayor o menor grado dependiendo de la dosificación y susceptibilidad. Si se ven afectados, los pacientes no deben conducir u operar maquinaria.

En dosis normales, los efectos colaterales más comunes de la morfina son náusea, vómito, constipación y somnolencia. Con terapia crónica, la náusea y el vómito son inusuales con las tabletas MS Contin® pero en caso que ocurra, las tabletas pueden ser combinadas fácilmente con un anti-emético si se requiere. La constipación puede ser tratada con laxantes apropiados.

Las siguientes frecuencias son la base para evaluar los eventos adversos:

Muy Común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

Poco Común ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$)

Raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$)

Muy raro ($< 1/10,000$)

No conocido (no puede ser estimado de los datos disponibles)

	MUY COMÚN	COMÚN	POCO COMÚN	NO CONOCIDO
Trastornos del Sistema Inmune			Reacción Alérgica	Reacción Anafiláctica
				Reacción Anafilactoide
Trastornos psiquiátricos		Confusión	Agitación	Dependencia a drogas
			Euforia	Disforia
		Insomnio	Alucinaciones	Alteración del Pensamiento
			Alteración del estado de ánimo	
Trastornos del Sistema Nervioso		Mareo	Convulsiones	Hiperalgnesia
		Dolor de Cabeza	Hipertonía	
		Contracciones Musculares Involuntarias	Mioclónías	
		Somnolencia	Parestesia	
			Síncope	

Trastornos Oculares			Alteraciones visuales	Miosis
Trastornos del Oídos y del Laberinto			Vértigo	
Trastornos Cardiacos			Palpitaciones	Bradicardia
				Taquicardia
Trastornos Vasculares			Enrojecimiento facial	Hipertensión
			Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Broncoespasmo	Disminución de la Tos
			Edema Pulmonar	
			Depresión Respiratoria	
Trastornos Gastrointestinales	Constipación	Dolor Abdominal	Dispepsia	
		Anorexia	Íleo	
	Náusea	Boca Seca	Alteración del gusto	
		Vómito		
Trastornos Hepatobiliares			Aumento de las Enzimas Hepáticas	Cólico biliar
				Exacerbación de Pancreatitis
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Hiperhidrosis	Urticaria	
		Sarpullido		
Trastornos Renales y Urinarios			Retención Urinaria	Espasmo Ureteral
Trastornos del Sistema Reproductor y mamarios				Amenorrea
				Disminución de la Libido
				Disfunción Eréctil
Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración		Astenia	Edema Periférico	Tolerancia al medicamento
		Prurito		Síndrome de Abstinencia

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 para el Sulfato de Morfina 10 mg tabletas de Liberación Prolongada
- Evaluaciones Farmacocinéticas de Sulfato de Morfina 10mg, 30mg y 60mg tabletas de Liberación Prolongada
- Inserto versión NOV - 2014 / V1

Acta No. 03 de 2015

Página 235 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Información para prescribir versión NOV - 2014 / 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 por parte de los comisionados.

3.1.6.5. NEUMOTROPIO®

Expediente : 20087798
Radicado : 2014171322
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Exeltis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Leon Farma S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 14.5 mcg de bromuro de tiotropio anhídrido formulado como SD Matrix, equivalentes a 12 mcg de tiotropio.
La dosis liberada (la dosis que se libera de la boquilla del dispositivo Zonda®) es de 10 mcg de tiotropio

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación (Cápsula Dura)

Indicaciones: Neumotropio® está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Contraindicaciones: El polvo para inhalación de Neumotropio® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o al excipiente lactosa monohidrato que contiene proteínas de la leche.

Precauciones y advertencias: El Neumotropio® como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Después de la administración de Neumotropio®, polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Dada su actividad anticolinérgica, el Neumotropio® debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.

Los medicamentos inhalados pueden provocar broncoespasmo inducido por la inhalación.

Dosificación y Grupo Etario: La dosificación recomendada de Neumotropio® es la inhalación del contenido de una cápsula mediante el dispositivo para inhalación, una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada.

Las cápsulas de Neumotropio® no deben ingerirse

Vía de Administración: Vía Inhalatoria

Interacciones: Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, el polvo para inhalación de Neumotropio® ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.

La administración simultánea de Neumotropio® con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda.

Efectos Adversos: Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas de Neumotropio®. En estudios clínicos controlados, la reacción adversa observada con mayor frecuencia fue la sequedad de boca en, aproximadamente, un 3% de los pacientes.

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 radicado con No. 2014171322
- Información para prescribir radicado con No. 2014171322

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar una justificación clínica robusta que permita evidenciar la necesidad de la concentración propuesta, teniendo en cuenta que en Normas Farmacológicas están disponibles las concentraciones de 9 y 18 microgramos, adecuadas y suficientes en la indicación propuesta.

3.1.6.6. HELIBRON

Expediente : 20087221
 Radicado : 2014168208
 Fecha : 17/12/2014
 Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición:

Nombre	Contenido por cada mL	Contenido por cada dosis o inhalación	Contenido por frasco	%p/v
Tiotropio (Bromuro Monohidratado)	0.5903 mg	3.5421 mg	208336 mg	0.0590

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones: Broncodilatador. El tiotropio es un broncodilatador para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a sus componentes o a atropínicos.
- No se recomienda para iniciar tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo.
- Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática, obstrucción vesical.
- Puede presentarse reacciones de hipersensibilidad inmediata.
- Los medicamentos inhalados pueden ocasionar broncoespasmo inducido por inhalación.

Acta No. 03 de 2015

Página 238 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Precauciones y advertencias: Al ser un broncodilatador de mantenimiento no debe utilizarse en el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como medicación de rescate.

Después de la inhalación pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata. Al igual que con otros anticolinérgicos debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de vejiga.

En casos de insuficiencia renal moderada a grave ($\text{Clcr} < 50 \text{ mLmin}$) debe usarse solamente si el beneficio esperado supera el riesgo, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida.

No se disponen de datos de establecido su seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareo o visión borrosa puede influir en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Embarazo y lactancia

El bromuro de tiotropio no debe utilizarse en mujeres gestantes o en periodo de lactancia a no ser que el beneficio esperado supere cualquier posible riesgo para el feto o el recién nacido

Dosificación: Para el tratamiento de la bronquitis, enfisema y enfermedad obstructiva crónica (epoc), la dosis recomendada es la inhalación oral de 18 mcg de tiotropio contenido en una dosis de helibron[®] una vez al día.

Grupo Etario: Adultos - está indicado para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo del broncospasmo asociado con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y enfisema.

Vía de Administración: Inhalación

Interacciones: Se ha utilizado el bromuro de tiotropio conjuntamente con otros fármacos sin observarse reacciones adversas. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente en el tratamiento de la EPOC.

No se recomienda el uso concomitante con otros fármacos anticolinérgicos.

Efectos Adversos: La reacción adversa más frecuente es la sequedad de boca. En la mayoría de los casos es leve y desaparece al continuar el tratamiento.

También se han descrito estreñimiento, retención urinaria, aumento de la frecuencia cardíaca, glaucoma y dificultad en la micción.

Con la edad puede aumentar la incidencia de sequedad de boca y estreñimiento.

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 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 considera que el interesado debe aclarar la cantidad de principio activo que aporta cada inhalación por cuanto en la concentración y en la dosificación estos datos no son comparables.

3.1.6.7. DOLOFF 7,5 mg

Expediente : 20087738
Radicado : 2014171072
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 325 mg de acetaminofén y 7,5 mg de hidrocodona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Alivio del dolor moderado a severo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Hidrocodona y/o Acetaminofen o a otros derivados opioides, o a alguno de los componentes de la formulación. Hipotensión. No se dispone de estudios adecuados durante el embarazo y la lactancia por lo cual no se

Acta No. 03 de 2015

Página 240 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

recomienda; su uso en estas circunstancias será bajo el criterio médico y solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Precauciones:

Pacientes con hipersensibilidad a otros opioides podrían igualmente presentar hipersensibilidad cruzada con la hidrocodona. Al igual que ocurre con cualquier agente analgésico narcótico, deberá utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral. Deben seguirse las precauciones recomendadas y la posibilidad de depresión respiratoria debe tenerse presente.

La hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

Se recomienda advertir a los pacientes / cuidadores que si el paciente es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como sarpullido o dificultad para respirar, se debe suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico. La hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o física requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un auto u operar máquinas; se debe advertir a los pacientes en caso de realizar alguna de estas actividades. El consumo de alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión del SNC adictiva, cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias. Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deberían tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas, y no de forma más frecuente a la ordenada.

En pacientes con enfermedad renal o hepática severa, los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas en serie de control de la función renal y/o hepática.

Los pacientes que reciben otros analgésicos narcóticos, antihistamínicos, anti psicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con la hidrocodona, pueden exhibir una depresión del SNC adictiva. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse. El uso de inhibidores de la MAO o antidepresivos

tricíclicos con preparaciones de hidrocodona puede incrementar el efecto del antidepresivo de la hidrocodona.

El acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacético urinario. carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fertilidad - no se ha llevado a cabo ningún estudio adecuado en animales para determinar si la hidrocodona o el acetaminofén tienen potencial algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis, o impedimento de la fertilidad. Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serán físicamente dependientes. los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la duración del uso o dosis de opioide materno. No hay un consenso sobre el mejor método de manejo de la abstinencia. Como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas. La seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido.

Uso geriátrico: estudios clínicos de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén no incluyeron suficientes sujetos con edad de 65 y mayores para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debería ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo bajo del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida, y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

La hidrocodona y los principales metabolitos del acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. así que el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con función renal impedida debido a la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos presenten función renal disminuida, debería tenerse cuidado en la selección de dosis y sería útil monitorear la función renal. La hidrocodona puede causar confusión y sobre sedación en los ancianos; en los pacientes ancianos generalmente debería iniciarse con dosis bajas de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con monitorización continua.

Advertencias:

El acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. la mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene acetaminofén. La ingesta excesiva de acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional a medida que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o sin conocimiento toman otros productos que contienen acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman acetaminofén. Se recomienda instruir a los pacientes a buscar acetaminofén o apap o paracetamol en las etiquetas de los empaques y no utilizar más de un producto que contenga acetaminofén. Se debe recomendar a los pacientes buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4000 mg de acetaminofén por día, aún si se sienten bien. Se han presentado informes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxis asociados con el uso de acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Se debe indicar al paciente que las tabletas de hidrocodona y acetaminofén deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico si experimenta alguno de estos síntomas. La ingesta de dosis altas o pacientes sensibles, la hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. la hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y periódica.

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia del daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal. adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con daños craneanos. La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas. Mal uso, abuso y desviación de opioides. la hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada en la lista III . Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos.

Acta No. 03 de 2015

Página 243 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Además las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación. Las tabletas de hidrocodona y acetaminofén se pueden abusar de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. esto debería considerarse al prescribir o dispensar el medicamento en situaciones en las cuales el médico o el farmacéutico estén preocupados por el aumento del uso indebido, abuso o desviación.

Dosificación y Grupo Etario: Doloff® 7,5 mg tabletas, es un medicamento para administración en Adultos, a una dosis usual recomendada de 1 tableta vía oral cada 6 horas

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

Acetaminofén: Las comidas y el uso concomitante de algunos fármacos (ej. Anticolinérgicos) pueden retardar la absorción del acetaminofén, aunque su biodisponibilidad no se afecta. La eliminación del Acetaminofén puede incrementarse con algunos fármacos anticonvulsivantes (Barbitúricos, Carbamazepina y Fenitoína), pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo a las dosis analgésicas usuales del Acetaminofén. Se han reportado sangrados anormales en pacientes recibiendo fármacos antagonistas de la vitamina K, aunque este tipo de interacción aún es motivo de debate.

Hidrocodona: Se recomienda no consumir bebidas alcohólicas ya que podrían incrementarse los eventos adversos asociados a los opioides. La utilización concomitante con fármacos antidiarreicos y/o anticolinérgicos puede ocasionar estreñimiento severo y/o íleo parálítico. Se ha descrito potenciación severa e impredecible de los inhibidores de la MAO, cuando se utilizan concomitantemente con fármacos opioides. El uso concomitante de Hidrocodona con otros fármacos que tengan efectos depresores sobre el sistema nervioso central podría incrementar sus efectos adversos a este nivel, incluyendo hipotensión, sedación, coma, depresión respiratoria e incluso muerte; algunos ejemplos de fármacos son: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, algunos fármacos antipsicóticos, algunos fármacos anticonvulsivantes, otros agonistas opioides, relajantes musculares con efectos sedantes, antihistamínicos, entre otros. Se debe tener precaución al administrar concomitantemente con fármacos inhibidores de la citocromo P450 CYP3A4 ya que podría reducirse el metabolismo de la Hidrocodona y en consecuencia incrementar sus concentraciones y eventos adversos; algunos ejemplos de fármacos con acción a este nivel son: amiodarona, atazanavir, darunavir, ritonavir, efavirenz, saquinavir, tamoxifen, quinolonas, macrólidos, fluconazol, fluoxetina,

Acta No. 03 de 2015

Página 244 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

sertralina, itraconazol, ketoconazol, imatinib, indinavir, nifedipina, diltiazem, verapamilo, cloranfenicol, danazol, Jugo de Pomelo o Toronja, entre otros. De manera inversa, fármacos inductores hepáticos (como p. ej. algunos anticonvulsivantes) podrían reducir las concentraciones y por consiguiente la efectividad de la Hidrocodona

Efectos Adversos: Letargo, somnolencia, mareos, náuseas, vómito, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea, dificultad al orinar, cefalea, alteraciones del sueño.

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 01

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 325 mg de acetaminofén y 7,5 mg de hidrocodona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Alivio del dolor moderado a severo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Hidrocodona y/o Acetaminofen o a otros derivados opioides, o a alguno de los componentes de la formulación. Hipotensión. No se dispone de estudios adecuados durante el embarazo y la lactancia por lo cual no se recomienda; su uso en estas circunstancias será bajo el criterio médico y solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Precauciones: Pacientes con hipersensibilidad a otros opioides podrían igualmente presentar hipersensibilidad cruzada con la hidrocodona. Al igual que ocurre con cualquier agente analgésico narcótico, deberá utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison,

hipertrofia prostática o constricción uretral. Deben seguirse las precauciones recomendadas y la posibilidad de depresión respiratoria debe tenerse presente.

La hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

Se recomienda advertir a los pacientes / cuidadores que si el paciente es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como sarpullido o dificultad para respirar, se debe suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico. La hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o física requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un auto u operar máquinas; se debe advertir a los pacientes en caso de realizar alguna de estas actividades. el consumo de alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión del SNC adictiva, cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias. Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deberían tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas, y no de forma más frecuente a la ordenada.

En pacientes con enfermedad renal o hepática severa, los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas en serie de control de la función renal y/o hepática.

Los pacientes que reciben otros analgésicos narcóticos, antihistamínicos, anti psicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con la hidrocodona, pueden exhibir una depresión del SNC adictiva. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse. el uso de inhibidores de la mao o antidepressivos tricíclicos con preparaciones de hidrocodona puede incrementar el efecto del antidepressivo de la hidrocodona.

El acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacético urinario. carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fertilidad - no se ha llevado a cabo ningún estudio adecuado en animales para determinar si la hidrocodona o el acetaminofén tienen potencial algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis, o impedimento de la fertilidad. Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serán físicamente dependientes. los signos de abstinencia

incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la duración del uso o dosis de opioide materno. No hay un consenso sobre el mejor método de manejo de la abstinencia. Como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas. La seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido.

Uso geriátrico: estudios clínicos de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén no incluyeron suficientes sujetos con edad de 65 y mayores para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debería ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo bajo del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida, y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

La hidrocodona y los principales metabolitos del acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. así que el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con función renal impedida debido a la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos presenten función renal disminuida, debería tenerse cuidado en la selección de dosis y sería útil monitorear la función renal. La hidrocodona puede causar confusión y sobre sedación en los ancianos; en los pacientes ancianos generalmente debería iniciarse con dosis bajas de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con monitorización continua.

Advertencias:

El acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. la mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene acetaminofén. La ingesta excesiva de acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional a medida que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o sin conocimiento toman otros productos que contienen acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor

en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman acetaminofén. Se recomienda instruir a los pacientes a buscar acetaminofén o apap o paracetamol en las etiquetas de los empaques y no utilizar más de un producto que contenga acetaminofén. Se debe recomendar a los pacientes buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4000 mg de acetaminofén por día, aún si se sienten bien. Se han presentado informes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxis asociados con el uso de acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Se debe indicar al paciente que las tabletas de hidrocodona y acetaminofén deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico si experimenta alguno de estos síntomas. La ingesta de dosis altas o pacientes sensibles, la hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. la hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y periódica.

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia del daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal. adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con daños craneanos. La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas. Mal uso, abuso y desviación de opioides. la hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada en la lista III. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos. Además las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación. Las tabletas de hidrocodona y acetaminofén se pueden abusar de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. esto debería considerarse al prescribir o dispensar el medicamento en situaciones en las cuales el médico o el farmacéutico estén preocupados por el aumento del uso indebido, abuso o desviación.

Dosificación y Grupo Etario: Doloff® 7,5 mg tabletas, es un medicamento para administración en Adultos, a una dosis usual recomendada de 1 tableta vía oral cada 6 horas

Vía de Administración: Oral

Acta No. 03 de 2015

Página 248 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interacciones:

Acetaminofén: Las comidas y el uso concomitante de algunos fármacos (ej. Anticolinérgicos) pueden retardar la absorción del acetaminofén, aunque su biodisponibilidad no se afecta. La eliminación del Acetaminofén puede incrementarse con algunos fármacos anticonvulsivantes (Barbitúricos, Carbamazepina y Fenitoína), pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo a las dosis analgésicas usuales del Acetaminofén. Se han reportado sangrados anormales en pacientes recibiendo fármacos antagonistas de la vitamina K, aunque este tipo de interacción aún es motivo de debate.

Hidrocodona: Se recomienda no consumir bebidas alcohólicas ya que podrían incrementarse los eventos adversos asociados a los opioides. La utilización concomitante con fármacos antidiarreicos y/o anticolinérgicos puede ocasionar estreñimiento severo y/o íleo paralítico. Se ha descrito potenciación severa e impredecible de los inhibidores de la MAO, cuando se utilizan concomitantemente con fármacos opioides. El uso concomitante de Hidrocodona con otros fármacos que tengan efectos depresores sobre el sistema nervioso central podría incrementar sus efectos adversos a este nivel, incluyendo hipotensión, sedación, coma, depresión respiratoria e incluso muerte; algunos ejemplos de fármacos son: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, algunos fármacos antipsicóticos, algunos fármacos anticonvulsivantes, otros agonistas opioides, relajantes musculares con efectos sedantes, antihistamínicos, entre otros. Se debe tener precaución al administrar concomitantemente con fármacos inhibidores de la citocromo P450 CYP3A4 ya que podría reducirse el metabolismo de la Hidrocodona y en consecuencia incrementar sus concentraciones y eventos adversos; algunos ejemplos de fármacos con acción a este nivel son: amiodarona, atazanavir, darunavir, ritonavir, efavirenz, saquinavir, tamoxifen, quinolonas, macrólidos, fluconazol, fluoxetina, sertralina, itraconazol, ketoconazol, imatinib, indinavir, nifedipina, diltiazem, verapamilo, cloranfenicol, danazol, Jugo de Pomelo o Toronja, entre otros. De manera inversa, fármacos inductores hepáticos (como p. ej. algunos anticonvulsivantes) podrían reducir las concentraciones y por consiguiente la efectividad de la Hidrocodona

Efectos Adversos: Letargo, somnolencia, mareos, náuseas, vómito, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea, dificultad al orinar, cefalea, alteraciones del sueño.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 03 de 2015

Página 249 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Norma Farmacológica: 19.3.0.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 01, 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.

3.1.6.8. VELBIENNE® 10

Expediente : 20087790
Radicado : 2014171281
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Exeltis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Leon FarmA S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 2 mg de dienogest y 1 mg de estradiol valerato

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones: Anticoncepción oral. Tratamiento de hemorragia menstrual prolongada y / o abundante en mujeres sin patología orgánica que desean anticoncepción oral

Contraindicaciones:

- Si padece o ha padecido cáncer de mama o si sospecha que pueda tenerlo.
- Si padece un cáncer sensible a los estrógenos, como cáncer de la pared interna del útero (endometrio), o si sospecha que pueda tenerlo.
- Si presenta hemorragias vaginales anormales.
- Si padece un engrosamiento excesivo de la pared interna del útero (hiperplasia de endometrio) no tratado.
- Si padece o ha padecido un coágulo de sangre en una vena (trombosis), como en las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolismo pulmonar).
- Si padece un trastorno de la coagulación de la sangre (como deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).

Acta No. 03 de 2015

Página 250 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Si padece o ha padecido recientemente una enfermedad causada por coágulos de sangre en las arterias, como un ataque al corazón, accidente cerebrovascular o angina de pecho.
- Si padece o ha padecido una enfermedad del hígado y sus pruebas de función hepática no han regresado a la normalidad.
- Si padece un problema raro en la sangre llamado “porfiria” que se transmite de padres a hijos (hereditario).
- Si es alérgica (hipersensible) a los estrógenos, progestágenos o a cualquiera de los componentes de Velbienne®.
- Presencia o antecedente de pródromo de una trombosis (p.ej. accidente isquémico transitorio, angina de pecho).
- Antecedentes de migrañas con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con afectación vascular.
- La presencia de uno o varios factor(es) de riesgo serio(s) o múltiple(s) de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación.
- Pancreatitis o antecedentes de la misma, si se asocia a hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p.ej. de los órganos genitales o las mamas).
- Hemorragia vaginal de causa desconocida.
- Embarazo conocido o sospechado

Precauciones y advertencias: Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo debe de iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe de realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe de mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

La evidencia sobre los riesgos asociados a la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres jóvenes, la relación beneficioriesgo para estas mujeres puede ser más favorable que en mujeres mayores

Dosificación y Grupo Etario: Se toma un comprimido una vez al día. Cada envase blíster contiene comprimidos para 28 días de tratamiento.

Los comprimidos deben tragarse enteros, con algo de líquido. El tratamiento es continuo, lo que significa que el siguiente envase se inicia inmediatamente, sin descansos. Los comprimidos se deben tomar preferiblemente a la misma hora cada día. En caso de olvido de la toma de un comprimido, debe tomárselo lo antes posible. Si han transcurrido más

de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. En caso de olvido de varios comprimidos, se puede producir una hemorragia.

Vía de Administración: Vía Oral

Interacciones: El uso simultáneo de sustancias inductoras de las enzimas metabolizadoras de fármacos, en concreto las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivos (p. ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz), puede aumentar el metabolismo de los estrógenos y el de dienogest.

Ritonavir y nelfinavir, a pesar de su conocida capacidad para actuar como inhibidores potentes, presentan propiedades inductoras cuando se utilizan concomitantemente con hormonas esteroideas. Los preparados vegetales que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y el de dienogest.

Clínicamente, el aumento del metabolismo de estrógenos y dienogest puede llevar a una reducción del efecto y producir cambios en el perfil de sangrado uterino.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más frecuentemente descritas en ensayos clínicos con al menos seis ciclos de exposición a Velbienne® en 1834 mujeres fueron: hemorragia por disrupción (24 %) y sensibilidad mamaria o dolor mamario (13 %).

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 01 de Marzo de 2014
- Información para prescribir versión 01 de Marzo de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica que soporte la indicación solicitada como anticonceptivo, dado que solo presenta información en la indicación de terapia de sustitución hormonal (indicación no solicitada en el formato)

Adicionalmente, la Sala solicita aclarar la solicitud por cuanto en el inserto y la información para prescribir se presentan algunos apartes para la indicación como anticonceptivo y otros para terapia de reemplazo hormonal.

3.1.6.9. VELBIENNE® 20

Expediente : 20087797
Radicado : 2014171310
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Exeltis S. A.S.
Fabricante : Laboratorios Leon Farma S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 2 mg de estradiol valerato y 2 mg de dienogest

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones: Anticoncepción oral. Tratamiento de hemorragia menstrual prolongada y / o abundante en mujeres sin patología orgánica que desean anticoncepción oral.

Contraindicaciones:

- Si padece o ha padecido cáncer de mama o si sospecha que pueda tenerlo.
- Si padece un cáncer sensible a los estrógenos, como cáncer de la pared interna del útero (endometrio), o si sospecha que pueda tenerlo.
- Si presenta hemorragias vaginales anormales.
- Si padece un engrosamiento excesivo de la pared interna del útero (hiperplasia de endometrio) no tratado.
- Si padece o ha padecido un coágulo de sangre en una vena (trombosis), como en las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolismo pulmonar).
- Si padece un trastorno de la coagulación de la sangre (como deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Si padece o ha padecido recientemente una enfermedad causada por coágulos de sangre en las arterias, como un ataque al corazón, accidente cerebrovascular o angina de pecho.
- Si padece o ha padecido una enfermedad del hígado y sus pruebas de función hepática no han regresado a la normalidad.
- Si padece un problema raro en la sangre llamado “porfiria” que se transmite de padres a hijos (hereditario).
- Si es alérgica (hipersensible) a los estrógenos, progestágenos o a cualquiera de los componentes de Velbienne®.

Acta No. 03 de 2015

Página 253 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Presencia o antecedente de pródromo de una trombosis (p.ej. accidente isquémico transitorio, angina de pecho).
- Antecedentes de migrañas con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con afectación vascular.
- La presencia de uno o varios factores (es) de riesgo serio (s) o múltiple (s) de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación.
- Pancreatitis o antecedentes de la misma, si se asocia a hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p.ej. de los órganos genitales o las mamas).
- Hemorragia vaginal de causa desconocida.
- Embarazo conocido o sospechado.

Precauciones y advertencias: Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo debe de iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe de realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe de mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

La evidencia sobre los riesgos asociados a la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres jóvenes, la relación beneficioriesgo para estas mujeres puede ser más favorable que en mujeres mayores.

Dosificación y Grupo Etario: Se toma un comprimido una vez al día. Cada envase blíster contiene comprimidos para 28 días de tratamiento.

Los comprimidos deben tragarse enteros, con algo de líquido. El tratamiento es continuo, lo que significa que el siguiente envase se inicia inmediatamente, sin descansos. Los comprimidos se deben tomar preferiblemente a la misma hora cada día. En caso de olvido de la toma de un comprimido, debe tomárselo lo antes posible. Si han transcurrido más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. En caso de olvido de varios comprimidos, se puede producir una hemorragia.

Vía de Administración: Vía Oral

Interacciones: El uso simultáneo de sustancias inductoras de las enzimas metabolizadoras de fármacos, en concreto las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivos (p. ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y antiinfecciosos (p. ej.

rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz), puede aumentar el metabolismo de los estrógenos y el de dienogest.

Ritonavir y nelfinavir, a pesar de su conocida capacidad para actuar como inhibidores potentes, presentan propiedades inductoras cuando se utilizan concomitantemente con hormonas esteroideas. Los preparados vegetales que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y el de dienogest.

Clínicamente, el aumento del metabolismo de estrógenos y dienogest puede llevar a una reducción del efecto y producir cambios en el perfil de sangrado uterino.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más frecuentemente descritas en ensayos clínicos con al menos seis ciclos de exposición a Velbienne® en 1834 mujeres fueron: hemorragia por disrupción (24 %) y sensibilidad mamaria o dolor mamario (13 %).

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 de la nueva forma farmacéutica
- Inserto versión 01 de Marzo de 2014
- Información para prescribir versión 01 de Marzo de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica que soporte la indicación solicitada como anticonceptivo, dado que solo presenta información en la indicación de terapia de sustitución hormonal (indicación no solicitada en el formato)

Adicionalmente, la Sala solicita aclarar la solicitud por cuanto en el inserto y la información para prescribir se presentan algunos apartes para la indicación como anticonceptivo y otros para terapia de reemplazo hormonal.

3.1.6.10. PROGERING® ANILLO VAGINAL

Expediente : 20085562
Radicado : 2014152537

Acta No. 03 de 2015

Página 255 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/11/21
Interesado : ABL Pharma Colombia_
Fabricante : Laboratorios Andromaco S.A.

Composición:

Cada anillo vaginal de liberación prolongada contiene progesterona 2,074 g (10 mg/ día)

Forma farmacéutica: Anillo vaginal de liberación prolongada

Indicaciones: Anticoncepción durante la lactancia.

Contraindicaciones: La progesterona es una hormona natural para la que no se conocen contraindicaciones en las dosis entregadas por el anillo (aproximadamente la mitad o un tercio de lo que se encuentra en una fase lútea normal). Sin embargo, la hipersensibilidad a alguno de los componentes del vehículo se considera contraindicación como también la presencia de una infección del tracto genital de la mujer (endometritis post-parto o aborto infectado), hasta que la infección se haya tratado efectivamente.

Antecedentes de embarazo ectópico o presencia de algún factor predisponente de ello, antecedentes de enfermedad sexual, involución incompleta del útero después del parto, presencia de dispositivos intrauterinos (DIU), antecedentes de cirugía pélvica, anomalías uterinas y en presencia de susceptibilidad a infecciones por enfermedades crónicas que requieren tratamiento crónico (por ejemplo corticoides). Pacientes con historia de cáncer de mama, trombosis venosa activa profunda, edema pulmonar o antecedentes conocidos de esto, enfermedades arteriales tromboembólicas activas (infarto al miocardio), sospecha de embarazo, daño o enfermedad al hígado también son contraindicaciones para el uso de Progering®

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

En caso de dispareunia, actinomicosis genital, malignidades endometrial o cervical o infecciones urinarias a repetición, el especialista debe evaluar si el uso del anillo representa un riesgo adicional para cada paciente.

Si se producen infecciones vaginales durante el uso deben tratarse y el profesional a cargo debe decidir si el anillo debe extraerse. Si esto se hace, se puede reiniciar el uso de un nuevo anillo al término del tratamiento.

Se recomienda instruir a las mujeres que usan el anillo de consultar inmediatamente en casos de dolor, descarga maloliente y/o lesiones genitales.

Acta No. 03 de 2015

Página 256 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Advertencias:

Los anillos se administran a contar del día 30-90 del post-parto, según la necesidad que tenga la mujer de comenzar con un método anticonceptivo, y deben ser reemplazados a intervalos de 90 ± 10 días.

Reacciones adversas:

Algunas mujeres presentan infecciones vaginales durante su uso. No se han descrito reacciones sistémicas adversas.

Interacciones:

Ninguna conocida.

Dosificación y Grupo Etario:

Debe colocarse un anillo a contar del día 30-90 del parto, debiendo ser reemplazado a intervalos de 90 ± 10 días. El anillo libera un promedio de 10 mg/día de progesterona.

Vía de Administración: Vaginal

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
- Inserto versión 2.0 de 2014
- Información para prescribir versión 2.0

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

Composición:

Cada anillo vaginal de liberación prolongada contiene progesterona 2,074 g (10 mg/día)

Acta No. 03 de 2015

Página 257 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Anillo vaginal de liberación prolongada

Indicaciones: Anticoncepción durante la lactancia.

Contraindicaciones: La progesterona es una hormona natural para la que no se conocen contraindicaciones en las dosis entregadas por el anillo (aproximadamente la mitad o un tercio de lo que se encuentra en una fase lútea normal). Sin embargo, la hipersensibilidad a alguno de los componentes del vehículo se considera contraindicación como también la presencia de una infección del tracto genital de la mujer (endometritis post-parto o aborto infectado), hasta que la infección se haya tratado efectivamente.

Antecedentes de embarazo ectópico o presencia de algún factor predisponente de ello, antecedentes de enfermedad sexual, involución incompleta del útero después del parto, presencia de dispositivos intrauterinos (DIU), antecedentes de cirugía pélvica, anormalidades uterinas y en presencia de susceptibilidad a infecciones por enfermedades crónicas que requieren tratamiento crónico (por ejemplo corticoides). Pacientes con historia de cáncer de mama, trombosis venosa activa profunda, edema pulmonar o antecedentes conocidos de esto, enfermedades arteriales tromboembolíticas activas (infarto al miocardio), sospecha de embarazo, daño o enfermedad al hígado también son contraindicaciones para el uso de Progering®

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

En caso de dispareunia, actinomicosis genital, malignidades endometrial o cervical o infecciones urinarias a repetición, el especialista debe evaluar si el uso del anillo representa un riesgo adicional para cada paciente.

Si se producen infecciones vaginales durante el uso deben tratarse y el profesional a cargo debe decidir si el anillo debe extraerse. Si esto se hace, se puede reiniciar el uso de un nuevo anillo al término del tratamiento.

Se recomienda instruir a las mujeres que usan el anillo de consultar inmediatamente en casos de dolor, descarga maloliente y/o lesiones genitales.

Advertencias:

Los anillos se administran a contar del día 30-90 del post-parto, según la necesidad que tenga la mujer de comenzar con un método anticonceptivo, y deben ser reemplazados a intervalos de 90 ± 10 días.

Acta No. 03 de 2015

Página 258 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Reacciones adversas:

Algunas mujeres presentan infecciones vaginales durante su uso. No se han descrito reacciones sistémicas adversas.

Interacciones:

Ninguna conocida.

Dosificación y Grupo Etario:

Debe colocarse un anillo a contar del día 30-90 del parto, debiendo ser reemplazado a intervalos de 90 ± 10 días. El anillo libera un promedio de 10 mg/día de progesterona.

Vía de Administración: Vaginal

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.2.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 2.0 de 2014, para el producto de la referencia.

En cuanto a la Información para prescribir, la Sala considera que debe ajustar las indicaciones a las aprobadas en el presente concepto.

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.

**3.1.6.11. JADENU® 90 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
JADENU® 180 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
JADENU® 360 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Expediente : 20084962
Radicado : 2014146208

Acta No. 03 de 2015

Página 259 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/11/10
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis Pharma Stein AG

Composición: Cada tableta recubierta contiene deferasirox 90 mg, 180 mg y 360 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos (Tabletas Recubiertas)

Indicaciones: ♦ Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas (hemosiderosis transfusional) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de los dos años de edad). ♦ Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes de por lo menos 10 años de edad que padecen síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Contraindicaciones: ♦ Hipersensibilidad al deferasirox o a cualquiera de los excipientes. ♦ Depuración de creatinina <40 ml/min o creatinina sérica más del doble (>2) del límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad. ♦ Pacientes con riesgo elevado de síndrome mielodisplásico y pacientes con otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas que no se beneficiarán de un tratamiento quelante debido al rápido avance de su enfermedad.

Precauciones y Advertencias:

♦ Cautela en los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

♦ Precaución en los pacientes con depuración de creatinina entre 40 y menos de 60 ml/min, especialmente si existen factores de riesgo adicionales que puedan menoscabar la función renal. Supervisión mensual de la depuración de creatinina, la creatinina sérica y la proteinuria: puede ser necesario reducir la dosis en algunos casos de aumento no progresivo de la creatinina sérica. Se interrumpirá la administración de Jadenu si la creatinina sérica muestra un aumento progresivo por encima del límite superior de los valores normales correspondientes a la edad. Se recomienda la vigilancia más asidua de la creatinina en los pacientes con mayor riesgo de complicaciones renales. Notificaciones esporádicas de insuficiencia renal aguda, que en ocasiones requirió diálisis. Notificaciones de tubulopatía renal, principalmente en niños con betatalasemia y cifras de ferritina sérica <1500 µg/l.

♦ No se recomienda en los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa

Acta No. 03 de 2015

Página 260 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente una vez por mes. Se interrumpirá la administración de Jadenu si se produce un aumento persistente y progresivo de las concentraciones de transaminasas séricas no atribuible a otras causas. Se han descrito casos de insuficiencia hepática durante el uso comercial del producto.

♦ Puede haber irritación gastrointestinal. Se han registrado casos de úlceras y hemorragias gastrointestinales en los pacientes, entre ellos, niños y adolescentes. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Ha habido notificaciones de úlceras complicadas con perforación gastrointestinal (algunas con desenlace mortal). Ha habido informes esporádicos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes ancianos que padecían neoplasias hemáticas avanzadas de carácter maligno o tenían cifras reducidas de plaquetas. Precaución en los pacientes con cifras de plaquetas $<50 \times 10^9/l$.

♦ Durante la comercialización del producto se han registrado casos de síndrome de Stevens-Johnson. Ante un presunto caso de dicho síndrome, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con Jadenu.

♦ Erupciones cutáneas: se debe interrumpir la administración de Jadenu en caso de que ocurran erupciones cutáneas graves.

♦ Se debe suspender definitivamente la administración en caso de que ocurran reacciones de hipersensibilidad.

♦ Pruebas oftalmológicas y audiológicas anuales.

♦ No debe usarse durante el embarazo, a menos que sea absolutamente necesario.

♦ No se recomienda durante la lactancia.

♦ No debe administrarse junto con otros tratamientos quelantes de hierro.

♦ El producto contiene lactosa.

Reacciones adversas:

Muy frecuentes: Aumento de creatinina en sangre. Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia, exantema, prurito, cifras elevadas de transaminasas, proteinuria, cefalea. Infrecuentes: Ansiedad (o angustia), trastorno del sueño, mareos, cataratas prematuras, maculopatía, hipoacusia, dolor laringofaríngeo, hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluso úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis, hepatitis, colelitiasis, anomalías pigmentarias, tubulopatía renal (síndrome de Fanconi), pirexia (fiebre), edema, cansancio. Raras: Neuritis óptica, eritema multiforme, esofagitis. ♦ Reacciones adversas registradas desde la comercialización (con una frecuencia desconocida): necrosis tubular renal, perforación gastrointestinal, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiencia renal aguda, nefritis tubulointerstitial, insuficiencia hepática, vasculitis leucocitoclástica, urticaria, alopecia, reacciones de hipersensibilidad (incluida la anafilaxis y el angioedema), anemia agravada y citopenia (se desconoce su relación con Jadenu).

Interacciones:

- ♦ No debe ingerirse con antiácidos que contengan aluminio.
- ♦ Deberá utilizarse con precaución cuando se administre con fármacos metabolizados por el CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, simvastatina, anticonceptivos hormonales, midazolam). Se debe pensar en aumentar la dosis de Jadenu cuando se utilice simultáneamente con inductores potentes de la UGT (p. ej., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir). Se requiere una vigilancia atenta de las concentraciones de glucosa cuando Jadenu se administre simultáneamente con repaglinida. No se puede descartar que ocurran interacciones con otros sustratos del CYP2C8, como el paclitaxel.
- ♦ Se ha de considerar la posibilidad de vigilar la concentración de teofilina y de reducir la dosis de ésta. Pueden ocurrir interacciones con otros sustratos del CYP1A2.
- ♦ Cuidado cuando se administre junto con fármacos posiblemente ulcerógenos (p. ej., AINE, corticoesteroides, bisfosfonatos orales) o con anticoagulantes.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología: Sobrecarga transfusional de hierro

♦ Dosis diaria inicial:

La dosis diaria inicial recomendada es de 14 mg/kg de peso corporal; en los pacientes que reciben más de 14 ml/kg/mes de concentrado de eritrocitos (>4 unidades/mes) y si

el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro considérese la posibilidad de administrar 21 mg/kg; en los pacientes que reciben menos de 7 ml/kg/mes de concentrado de eritrocitos (<2 unidades/mes) y si el objetivo es mantener la cantidad de hierro del cuerpo considérese la posibilidad de administrar 7 mg/kg; en los pacientes que ya estén recibiendo un tratamiento adecuado con deferoxamina considérese la posibilidad de administrar una dosis inicial de Jadenu igual a un tercio de la dosis de deferoxamina. Si los pacientes están recibiendo un tratamiento quelante con los comprimidos dispersables de Exjade y optan por Jadenu, la dosis de Jadenu debe ser un 30% menor que la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero. ♦ Se debe reducir en un 50% la dosis inicial en caso de disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh). No debe utilizarse en caso de disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

♦ Supervisión mensual de la ferritina sérica para evaluar la respuesta del paciente a la terapia.

♦ Ajuste de la dosis:

Cada 3-6 meses si fuera necesario, según la tendencia de la ferritina sérica. Los ajustes de la dosis deben hacerse por escalones de 3,5 a 7 mg/kg. En los pacientes que no hayan obtenido un control suficiente con dosis de 21 mg/kg, se pueden administrar dosis de hasta 28 mg/kg. En los pacientes cuyas concentraciones séricas de ferritina han alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre 500 y 1000 µg/l), se debe considerar la posibilidad de reducir gradualmente la dosis, a razón de 3,5 a 7 mg/kg por vez, a fin de mantener las concentraciones séricas de ferritina dentro del intervalo de valores deseados. Debe interrumpirse la administración de Jadenu si la ferritina sérica es permanentemente inferior a 500 µg/l.

♦ Dosis diaria máxima

28 mg/kg de peso corporal.

Posología: Síndromes no dependientes de transfusiones y sobrecarga de hierro

♦ Dosis diaria inicial:

La dosis diaria inicial recomendada es de 7 mg/kg de peso corporal. El tratamiento debe iniciarse solamente cuando existan indicios de sobrecarga de hierro: concentración hepática de hierro (CHH) ≥ 5 mg de Fe/g de peso seco (p.s) o ferritina sérica sistemáticamente > 800 µg/l. En los pacientes sin determinación de CHH, se ha de tener cuidado durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de extrema quelación. Si los pacientes están recibiendo un tratamiento quelante con los comprimidos dispersables de Exjade y optan por Jadenu, la dosis de Jadenu debe ser un 30% menor que la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero.

Acta No. 03 de 2015

Página 263 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

♦ Ajuste de la dosis

Cada 3 o 6 meses de tratamiento hay que considerar la posibilidad de ajustar la dosis mediante escalones de 3,5 a 7 mg/kg si la CHH del paciente es ≥ 7 mg de Fe/g de p.s, o la ferritina sérica es sistemáticamente $>2000 \mu\text{g/l}$ y no tiende a disminuir y el paciente tolera bien el medicamento. El tratamiento debe interrumpirse una vez que se haya logrado una concentración satisfactoria de hierro corporal (CHH <3 mg de Fe/g de p.s o ferritina sérica $<300 \mu\text{g/l}$).

♦ Se debe reducir en un 50% la dosis inicial en caso de disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh). No debe utilizarse en caso de disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

♦ Dosis diaria máxima

14 mg/kg de peso corporal.

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 las nuevas concentraciones
- Prospecto Internacional / Inserto (IPL) No. Ref.: 2014-PSB/GLC-0698-s de fecha de Distribución 29 de septiembre de 2014
- Información para Prescribir / Hoja de Datos Principal (CDS) No. Ref.: 2014-PSB/GLC-0698-s de fecha de Distribución 29 de septiembre de 2014
- Declaración sucinta (BSS) No. Ref.: 2014-PSB/GLC-0698-s de fecha de Distribución 29 de septiembre de 2014

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.

3.1.6.12. FACTANE® 200UI/mL

Expediente : 20083795

Radicado : 2014134321

Acta No. 03 de 2015

Página 264 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/10/17
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Lfb Biomedicaments

Composición: Cada 1mL de Solución reconstituida contiene Factor VIII humano de coagulación 200 UI

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable

Presentaciones:

Factane 1000 UI/5mL
Factane 2000 UI/10mL

Indicaciones:

El factor VIII humano de coagulación está indicado para el tratamiento y la prevención de episodios hemorrágicos y durante la cirugía en la deficiencia del factor VIII (hemofilia A), tanto en pacientes tratados como en pacientes no tratados previamente y que no presenten inhibidores frente al factor VIII.

Puede continuarse el tratamiento en pacientes que hayan desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) en niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (BU) si se sigue obteniendo una respuesta clínica y los niveles de factor VIII circulante aumentan.

El factor VIII humano de coagulación está indicado en el tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica.

Factane no contiene cantidades eficaces de factor de von Willebrand y, por lo tanto, no está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes del preparado.

Precauciones y Advertencias:

La terapia de sustitución con factor VIII humano de coagulación con el fin de tratar la hemofilia A en pacientes sin y especialmente con inhibidores del factor VIII debe ser gestionada o supervisada por un especialista en hemofilia.

Acta No. 03 de 2015

Página 265 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Como todo medicamento que contiene proteínas y que se administra por vía intravenosa, Factane puede provocar reacciones alérgicas.

Debe informarse a los enfermos acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad como edema, urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

Si se presentan estos síntomas, debe interrumpirse inmediatamente la administración. En caso de choque anafiláctico, deberá instaurarse un tratamiento sintomático del estado de choque.

Las fórmulas indicadas anteriormente para el cálculo de la posología sirven para obtener una estimación de la dosis necesaria. Sin embargo, se recomienda encarecidamente realizar periódicamente los análisis de laboratorio adecuados para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles plasmáticos de factor VIII deseados.

Principalmente en el caso de intervenciones de cirugía mayor, se debe monitorizar la terapia de sustitución con precisión mediante pruebas de coagulación.

Si no se obtiene una respuesta clínica o si no se alcanzan los niveles esperados de factor VIII después de tratamientos repetidos con una dosis aparentemente adecuada de factor VIII humano de coagulación, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos que neutralizan el factor VIII). A continuación, se debe comprobar la presencia de inhibidores en el plasma y cuantificar los niveles de inhibidores en unidades internacionales mediante pruebas de laboratorio adecuadas, en particular en pacientes no tratados previamente, denominados PUP (del inglés previously untreated patients).

Al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no puede descartarse por completo la aparición de enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a agentes patógenos de naturaleza aún desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce mediante:

- La selección estricta de los donantes mediante una entrevista médica y el cribado de cada donación, sobre todo para la detección de los tres virus patógenos principales: VIH, VHB y VHC.
- El análisis de las mezclas de plasma para detectar material genómico del virus de la hepatitis C.

- El uso de procedimientos de eliminación o inactivación vírica durante el proceso de producción previamente validados a través de virus modelo y considerados eficaces frente a VIH, VHB, VHC, parvovirus B19 y VHA.

Sin embargo, los procedimientos de eliminación o inactivación vírica pueden tener un valor limitado frente a ciertos virus especialmente resistentes, como el parvovirus B19.

Se recomienda vacunar adecuadamente (hepatitis A y hepatitis B) a los pacientes tratados con factores de coagulación.

Reacciones adversas:

La formación de inhibidores del factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A que puede dar lugar a una ausencia de respuesta clínica.

Durante los estudios de seguridad a largo plazo realizados en 13 pacientes con hemofilia grave tratados anteriormente (PTP), y con un seguimiento máximo de 3 meses, no se observó ningún caso de aparición de inhibidores con Factane 200 UI/ml. Sin embargo, los datos son limitados debido al bajo número de días de exposición y a la ausencia de ensayos en pacientes sin tratamiento previo (PUP).

Durante los ensayos clínicos con factor VIII humano de coagulación de LFB (versión no nano filtrada) realizados en 104 pacientes no tratados previamente que presentaban niveles de FVIII: C < 1%, 15 pacientes desarrollaron inhibidores (14,4%), de los cuales 5 lo hicieron con niveles superiores a 5 BU.

No aparecieron inhibidores en 32 pacientes con hemofilia grave previamente tratados durante por lo menos seis meses en el curso de ensayos clínicos realizados con FACTANE 100 UI/ml.

Después de la comercialización de Factane 100 UI/ml (Tener en cuenta que se están refiriendo a una concentración diferente, se ha notificado la aparición de inhibidores del factor VIII. Estos inhibidores se han observado tanto en pacientes no tratados previamente (PUP) con Factane 100 UI/ml (Tener en cuenta que se están refiriendo a una concentración diferente) como en pacientes previamente tratados (PTP).

El estado de los pacientes tratados con factor VIII humano de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente desde el punto de vista clínico y biológico para detectar el desarrollo de anticuerpos inhibidores.

Raramente, se han observado reacciones alérgicas que, en algunos casos, pueden progresar a una reacción anafiláctica grave, incluso a un choque.

Las reacciones adversas notificadas durante el ensayo clínico consideradas, por lo menos, como posiblemente relacionadas con Factane 200 UI/mL se indican a continuación según el sistema clasificación de órganos y la frecuencia (porcentaje de pacientes que presentaron la reacción adversa).

La frecuencia de las reacciones adversas se definió según los siguientes criterios: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) y muy rara ($< 1/10\ 000$), desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: Disgeusia*

*Reacción observada en uno de los 13 pacientes tratados durante el estudio de seguridad a largo plazo realizado en 13 pacientes con hemofilia grave anteriormente tratados y con un seguimiento máximo de 3 meses.

También se observaron las siguientes reacciones adversas con Factane 100 UI/ml:

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia desconocida: Hipersensibilidad, choque anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia desconocida: Agitación.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia desconocida: Cefaleas, somnolencia, parestesias.

Trastornos cardíacos:

Frecuencia desconocida: Taquicardia.

Trastornos vasculares:

Frecuencia desconocida: Hipotensión, sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia desconocida: Disnea, sibilancias.

Trastornos gastrointestinales:
Frecuencia desconocida: Nauseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuencia desconocida: Prurito, eritema, urticaria, angioedema.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuencia desconocida: opresión en el pecho, edema localizado, edema generalizado, dolor en el sitio de inyección, escalofríos, astenia.

Investigaciones:
Frecuencia desconocida: Aumento de temperatura.

Notificación de presuntas reacciones adversas:
La notificación de las presuntas reacciones adversas después de la autorización de comercialización del medicamento es importante porque permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud notifican cualquier reacción adversa sospechosa a través del sistema nacional de notificación.

Interacciones: Actualmente no se conocen interacciones entre los productos de factor VIII humano de coagulación y otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

- Tratamiento y prevención de episodios hemorrágicos y uso durante la cirugía:

Como norma general, la administración de una UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta los niveles de factor VIII en plasma en un 2% aproximadamente. Se pueden utilizar las fórmulas siguientes para determinar la dosis necesaria para obtener una respuesta dada (I) o la respuesta esperada después de administrar una dosis en particular (II):

I. Unidades necesarias (UI) = Peso corporal (kg) x aumento deseado de los niveles de factor VIII (% del normal) x 0,5

II. Aumento esperado de los niveles de factor VIII (% del normal) = $\frac{2}{\text{peso corporal (kg)}} \times \text{N}^{\circ} \text{ de UI administradas}$

Las dosis y la duración de la terapia de sustitución deben adaptarse a las necesidades individuales del paciente (peso, gravedad de la alteración hemostática, sitio y gravedad

del episodio hemorrágico, niveles de factor VIII deseados y presencia de inhibidores). La tabla siguiente ofrece una indicación de los niveles plasmáticos de factor VIII mínimos necesarios. En caso de producirse uno de los distintos episodios hemorrágicos descritos, la actividad del factor VIII no debe disminuir en una medida tal que el valor sea inferior a los niveles de actividad plasmática mostrados (como % del normal) durante el período indicado.

El factor VIII humano de coagulación también puede utilizarse en la profilaxis del sangrado, en dosis adaptadas a cada paciente. Dosis de entre 15 y 30 UI por kg de peso corporal, administradas cada 2 o 3 días, han reducido con éxito el número de episodios hemorrágicos.

La eficacia y la seguridad clínicas del factor VIII humano de coagulación de LFB (versión no nano filtrada) han sido demostradas para el tratamiento y la prevención de hemorragias y durante la cirugía en niños menores de 6 años de edad, en un ensayo retrospectivo realizado en 103 niños no tratados previamente y con niveles de FVIII:C < 1%.

Episodio hemorrágico o procedimiento quirúrgico	Nivel plasmático de factor VIII necesario *	Frecuencia de las inyecciones y período durante el cual se deben mantener los niveles plasmáticos terapéuticos
Episodio hemorrágico leve: Hematoma, hemartrosis, epistaxis.	15 - 30%	Por lo menos una inyección, según la gravedad del episodio hemorrágico.
Episodio hemorrágico grave: hemorragia muscular, herida leve en la cabeza, Hemorragia en la cavidad oral. Procedimiento quirúrgico moderadamente grave Incluida la extracción dental.	30 - 50%	2 - 4 días o hasta completar la curación.
Hemorragia potencialmente mortal: Hemorragia gastrointestinal, abdominal, cerebral o torácica, heridas en la	50 - 100%	Durante 7 días; después, el tratamiento debe continuarse por lo menos de 4 a 7 días más para mantener los niveles

cabeza y fracturas de cráneo. Procedimiento de cirugía mayor		de factor VIII entre el 30 y el 50%.
--	--	--------------------------------------

Importante:

La dosis y la frecuencia de las inyecciones de factor VIII humano de coagulación que se vayan a administrar se deben adaptar siempre a cada caso individual, en función de la eficacia clínica observada y de los niveles de factor VIII circulante obtenidos.

Los pacientes sometidos a terapia de sustitución para hemofilia A sin y, sobre todo, con inhibidores del factor VIII deben ser monitorizados con regularidad, en particular en cuanto se refiere al desarrollo de dichos inhibidores. Si no se obtienen los niveles deseados de actividad plasmática del factor VIII, o si no se consigue controlar el sangrado administrando una dosis calculada con la fórmula indicada anteriormente, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII. En estos casos se deben reconsiderar los beneficios del tratamiento con factor VIII humano de coagulación (ineficacia terapéutica, aumento del título de inhibidores).

Pacientes con inhibidores:

El factor VIII humano de coagulación puede ser eficaz incluso en pacientes que desarrollen inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) durante el tratamiento en niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (BU). Los niveles plasmáticos de factor VIII son un indicador de la eficacia de la terapia de sustitución. El título de inhibidores se debe medir para garantizar que no se haya desarrollado una respuesta anamnésica.

Para controlar hemorragias graves en pacientes con títulos de inhibidores elevados (superiores a 5 BU), pueden ser necesarias dosis elevadas de factor VIII humano de coagulación. La magnitud de las dosis necesarias para mantener niveles adecuados de factor VIII humano de coagulación en algunos pacientes puede dificultar la realización del tratamiento. Si no es posible lograr la hemostasia con factor VIII humano de coagulación en presencia de títulos de inhibidores elevados, se debería considerar la posibilidad de usar un concentrado de factor VII activado o un concentrado de complejo de protrombina activada. Estos tratamientos deben ser supervisados por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica

Acta No. 03 de 2015

Página 271 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El tratamiento de tolerancia inmunológica debe iniciarse y llevarse a cabo en un centro con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Inducción de tolerancia inmunológica (ITI)	Dosis*	Procedimientos de administración
Inicio niveles entre 0,6 y 5 BU niveles > 5 BU	de 50 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 UI/kg/día cada día de 50 - 100 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 - 300 UI/kg/día cada día	La inducción de tolerancia inmunológica se debe iniciar lo antes posible
Tras la desaparición de los inhibidores, reanudación de la recuperación y semivida normales	100 UI/kg/día, luego 50 UI/kg/día, luego 50 UI/kg en días alternos y, a continuación, tratamiento profiláctico	en incrementos mensuales 3 veces por semana, por lo menos durante 1 año

(* tratamiento orientativo que debe ajustarse en función de los controles biológicos)

Los datos clínicos obtenidos de estudios retrospectivos en 6 pacientes indican que los inhibidores habían desaparecido por completo tras el tratamiento de inducción de tolerancia inmunológica en 5 de los pacientes después de varios años de seguimiento, y que habían desaparecido parcialmente en el sexto.

Vía de Administración: 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 de la nueva concentración
- Prospecto informativo para el paciente radicado bajo el número de la referencia

Acta No. 03 de 2015

Página 272 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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 esta sesión.

3.1.6.13. TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

Expediente : 20080130
Radicado : 2014091094
Fecha : 2014/07/24
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : F. Hoffmann- La Roche LTD

Composición: Cada g de polvo para suspensión contiene fosfato de oseltamivir 39.4 mg

Forma Farmacéutica: Polvo para suspensión oral

Presentaciones comerciales: Frasco de 100 mL que contiene 0.512 g de fosfato de oseltamivir.

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. Tratamiento de la influenza en niños a partir de 6 meses de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Fosfato de Oseltamivir o a algún otro componente del producto.

Precauciones:

Cada frasco de 30 g de Tamiflu en polvo para suspensión oral contiene 25,713 g de sorbitol. Cada dosis de 45 mg de oseltamivir administrada dos veces al día contiene 2,6 g de sorbitol. Esta cifra sobrepasa el límite máximo diario recomendado de sorbitol para las personas con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Advertencias: Durante la administración de Tamiflu a pacientes con influenza, predominantemente niños y adolescentes, se han descrito convulsiones y episodios neuropsiquiátricos similares al delirio. En raras ocasiones, estos acontecimientos adversos condujeron a una lesión accidental. No se sabe en qué medida contribuye Tamiflu a estos eventos adversos, descritos también en pacientes con influenza no tratados con Tamiflu. Tres diferentes estudios epidemiológicos a gran escala han

Acta No. 03 de 2015

Página 273 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

confirmado que los pacientes con influenza tratados con Tamiflu el riesgo de sufrir episodios neuropsiquiátricos no es mayor que en los pacientes con influenza que no reciben antiviricos.

Se vigilará estrechamente a los pacientes, sobre todo niños y adolescentes, para detectar si se presentan signos de comportamiento anómalo.

La eficacia de Tamiflu se ha demostrado únicamente en la influenza causada por los virus A y B.

Reacciones adversas: La tabla 1 recoge las reacciones adversas que se produjeron en los estudios del tratamiento y la prevención de la influenza en adultos y adolescentes y se registraron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) con la dosis recomendada de Tamiflu (75 mg 2 veces al día, durante 5 días, para el tratamiento; 75 mg 1 vez al día, durante ≤ 6 semanas, para la prevención) que con el placebo.

La población incluida en los estudios del tratamiento de la influenza estaba formada por adultos y adolescentes por lo demás sanos y por pacientes “de riesgo” (pacientes con un mayor riesgo de sufrir complicaciones asociadas con la influenza, como los ancianos y pacientes con cardiopatías o enfermedades respiratorias crónicas). En general, el perfil de seguridad en los pacientes “en riesgo” fue cualitativamente similar al registrado en los adultos y adolescentes que por lo demás estaban sanos.

El perfil de seguridad descrito en los sujetos que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu como prevención (75 mg una vez al día durante ≤ 6 semanas) fue cualitativamente similar al registrado en los estudios de tratamiento de la influenza (tabla 1), a pesar de la mayor duración de la administración en los estudios de prevención.

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas observadas en $\geq 1\%$ de los adultos y adolescentes del grupo del oseltamivir en los estudios de Tamiflu en el tratamiento o la prevención de la influenza (diferencia con placebo $\geq 1\%$)

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Estudios de tratamiento		Prevención		Categoría de Frecuencia
	Oseltamivir (75 mg 2 v/db) n = 2.647	Placebo n = 1.977	Oseltamivir (75 mg 1 v/db) n = 1.945	Placebo n = 1.588	
Trastornos gastrointestinales Náuseas	10%	6%	8%	4%	Muy frecuente

Acta No. 03 de 2015

Página 274 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Vómitos	8%	3%	2%	1%	Frecuente
Trastornos neurológicos y del sistema nervioso					
Cefalea	2%	1%	17%	16%	Muy frecuente
Trastornos generales					
Dolor	< 1%	< 1%	4%	3%	Frecuente

a La categoría de frecuencia se refiere solo al grupo del oseltamivir. La frecuencia se define según las siguientes categorías: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

b v/d = veces al día

A continuación se muestran los eventos adversos notificados en $\geq 1\%$ de los adultos y adolescentes que recibieron oseltamivir en los estudios de tratamiento ($n = 2.647$) y de la prevención ($n = 1.945$) cuando fue superior la frecuencia en los pacientes que recibieron placebo o cuando la diferencia entre los grupos de oseltamivir y del placebo fue $< 1\%$:

Trastornos gastrointestinales (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: diarrea (6% frente a 7%), dolor abdominal (incluido el dolor en la zona abdominal superior, 2% frente al 3%)
- Profilaxis: diarrea (3% frente al 4%), dolor en la zona abdominal superior (2% frente al 2%), dispepsia (1% frente a 1%)

Infecciones e infestaciones (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: bronquitis (3% frente al 4%), sinusitis (1% frente a 1%), herpes simple (1% frente al 1%)
- Profilaxis: rinofaringitis (4% frente a 4%), infecciones de las vías respiratorias altas (3% frente al 3%), influenza (2% frente al 3%)

Trastornos generales (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: mareos (incluido el vértigo, 2% frente al 3%)
- Profilaxis: fatiga (7% frente al 7%), pirexia (2% frente al 2%), enfermedad de tipo gripal (1% frente al 2%), mareos (1% frente al 1%), dolor en una extremidad (1% frente al $< 1\%$)

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: insomnio (1% frente a $< 1\%$)
- Profilaxis: insomnio (1% frente a $< 1\%$)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: tos (2% frente al 2%), congestión nasal (1% frente al 1%)

- Profilaxis: congestión nasal (7% frente al 7%), dolor de garganta (5% frente al 5%), tos (5% frente al 6%), rinorrea (1% frente al 1%)

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos (Tamiflu frente a placebo):

- Profilaxis: dolor de espalda (2% frente a 3%), artralgia (1% frente al 2%), mialgia (1% frente al 1%)

Trastornos del sistema reproductor de la mama (Tamiflu frente a placebo):

- Profilaxis: dismenorrea (3% frente al < 3%)

Tratamiento y prevención de la influenza en los ancianos

No se registraron diferencias clínicamente importantes en el perfil de seguridad entre los 942 ancianos que tomaron Tamiflu o placebo y la población de menor edad (≤ 65 años).

Prevención de la influenza en sujetos inmunodeprimidos

En un estudio de prevención de 12 semanas de duración realizado en 475 sujetos inmunodeprimidos, entre los que había 18 niños de 1-12 años, el perfil de seguridad en los 238 que recibieron Tamiflu fue equiparable al observado previamente en los ensayos clínicos de la profilaxis con Tamiflu.

Tratamiento y prevención de la influenza en niños ≥ 1 año

En los estudios clínicos de tratamiento de la influenza con oseltamivir participaron en total 1.480 niños (incluidos niños de 1-12 años por lo demás sanos y niños de 6-12 años con asma). Un total de 858 niños recibieron tratamiento con suspensión de oseltamivir.

Las reacciones adversas que se registraron en $\geq 1\%$ de los niños de 1-12 años que recibieron oseltamivir en los ensayos clínicos para el tratamiento de la influenza contraída naturalmente ($n = 858$), y con una incidencia $\geq 1\%$ mayor con Tamiflu que con el placebo ($n = 622$) fueron los vómitos (16% con el oseltamivir y 8% con el placebo). En los 148 niños que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu una vez al día en un estudio de prevención después de la exposición realizado en hogares ($n = 99$), así como en un estudio aparte, de 6 semanas de duración, de la prevención en una población pediátrica ($n = 49$), los vómitos fueron la reacción adversa más frecuente (8% con oseltamivir y 2% en el grupo que no recibió tratamiento profiláctico). Tamiflu se toleró bien en estos estudios, y los eventos adversos registrados fueron equiparables a los observados anteriormente en estudios del tratamiento pediátrico.

A continuación se muestran los eventos adversos notificados en $\geq 1\%$ de los niños que recibieron oseltamivir en los estudios del tratamiento ($n = 858$) o en $\geq 5\%$ de los niños que participaron en estudios de la prevención ($n = 148$), cuando fue superior la frecuencia en

los niños que recibieron el placebo o no recibieron tratamiento profiláctico o cuando la diferencia entre los grupos del oseltamivir y del placebo o la ausencia de profilaxis fue <1%:

Trastornos gastrointestinales (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: diarrea (9% frente al 9%), náuseas (4% frente al 4%), dolor abdominal (incluido dolor en la zona abdominal superior, 3% frente al 3%)

Infecciones e infestaciones (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: otitis media (5% frente al 8%), bronquitis (2% frente al 3%), neumonía (1% frente al 3%), sinusitis (1% frente al 2%).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: asma (incluida el asma agravada, 3% frente al 4%), epistaxis (2% frente a 2%)
- Profilaxis: tos (12% frente al 26%), congestión nasal (11% frente al 20%)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: dermatitis (incluida la dermatitis alérgica y la dermatitis atópica, 1% frente al 2%)

Trastornos del oído y del laberinto (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: dolor de oído (1% frente a < 1%)

Trastornos oculares (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: conjuntivitis (incluidos el ojo rojo, la secreción ocular y el dolor ocular, 1% frente a < 1%)

A continuación se señalan otros eventos adversos notificados en estudios del tratamiento pediátrico que anteriormente cumplían los criterios para ser presentados más atrás, pero que en bases de datos de mayor tamaño no satisfacían los criterios para ser incluidos en los apartados anteriores:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: linfadenopatía (1% frente a < 1%)

Trastornos del oído y del laberinto (Tamiflu frente a placebo):

Tratamiento: trastorno de la membrana timpánica (<1% frente al 1%).

Interacciones: De la información obtenida en los estudios de farmacología y farmacocinética del fosfato de oseltamivir se deduce que son improbables interacciones clínicamente importantes.

El fosfato de oseltamivir se transforma ampliamente en su metabolito activo por acción de esterasas, predominantemente hepáticas. Los estudios publicados no contienen muchas descripciones de interacciones farmacológicas debidas a competición por las esterasas. La reducida unión del oseltamivir y su metabolito activo a las proteínas indica que no son probables interacciones por desplazamiento farmacológico.

Los estudios *in vitro* han demostrado que ni el fosfato de oseltamivir ni su metabolito activo constituyen un sustrato propicio para las oxidasas de función mixta del sistema del citocromo P450 ni para las glucuroniltransferasas. De acuerdo con el mecanismo de acción, no hay fundamentos para suponer interacciones con los anticonceptivos orales.

La cimetidina —inhibidor inespecífico de las isoformas del sistema del citocromo P450 y competidor por la secreción tubular renal de los fármacos básicos o catiónicos— no altera las concentraciones plasmáticas del oseltamivir ni de su metabolito activo.

Teniendo en cuenta el margen de seguridad de la mayoría de estos fármacos, las características de la eliminación del metabolito activo (filtración glomerular y secreción tubular aniónica) y la capacidad de excreción por estas vías, no es probable que se den interacciones farmacológicas clínicamente importantes. La coadministración de probenecida duplica aproximadamente la exposición al metabolito activo, como consecuencia del descenso de la secreción tubular renal. Sin embargo, dado el amplio margen de seguridad del metabolito activo, no es necesario ningún ajuste posológico si el fosfato de oseltamivir se coadministra con probenecid.

La coadministración de amoxicilina no modifica las concentraciones plasmáticas de ninguno de ambos fármacos, lo cual indica que no compiten apenas por la vía de secreción aniónica. La administración concomitante de paracetamol no altera la concentración plasmática de oseltamivir, de su metabolito activo o del paracetamol. No se han observado interacciones farmacocinéticas entre el oseltamivir o su metabolito principal cuando Tamiflu se administra con paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina, antiácidos (hidróxidos de magnesio y aluminio y carbonatos de calcio), warfarina, rimantadina o amantadina.

En los ensayos clínicos de fase III de tratamiento y prevención de la influenza, Tamiflu se ha administrado junto con fármacos de uso frecuente, como IECA (enalapril, captopril), diuréticos tiazídicos (bendrofluacida), antibióticos (penicilina, cefalosporinas, acitromicina, eritromicina y doxiciclina), antihistamínicos H_2 (ranitidina, cimetidina), bloqueantes β (propranolol), xantinas (teofilina), simpaticomiméticos (seudoefedrina), opioides (codeína), corticosteroides, broncodilatadores inhalados y analgésicos (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, paracetamol). No se han observado cambios ni en el tipo ni en la frecuencia de los acontecimientos adversos como consecuencia de la coadministración de Tamiflu con estos compuestos.

Acta No. 03 de 2015

Página 278 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Dosificación y Grupo Etario: Tamiflu puede tomarse con o sin alimentos. Ahora bien, en algunos pacientes puede mejorar la tolerabilidad de Tamiflu si éste se toma con alimentos.

Dosis habitual

Tratamiento de la influenza

El tratamiento debe iniciarse dentro de los dos días siguientes al comienzo de los síntomas gripales.

Adultos y adolescentes

La dosis oral recomendada de Tamiflu en cápsulas para adultos y adolescentes ≥ 13 años es de 75 mg dos veces al día, durante 5 días. Los adultos y los adolescentes ≥ 13 años con dificultad para deglutir las cápsulas pueden recibir una dosis de 75 mg de Tamiflu en suspensión dos veces al día, durante 5 días.

Niños

Los niños con un peso > 40 kg que puedan deglutir las cápsulas también pueden recibir tratamiento con una cápsula de 75 mg dos veces al día o una cápsula de 30 mg más otra de 45 mg dos veces al día, como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu en suspensión.

La dosis oral recomendada de Tamiflu en los niños ≥ 1 año de edad es:

Peso corporal	Dosis recomendada durante 5 días	Cantidad de suspensión oral (6mg/mL)
≤ 15 kg	30 mg 2 veces al día	5.0 mL 2 veces al día
> 15 to 23 kg	45 mg 2 veces al día	7.5 mL 2 veces al día
> 23 kg to 40 kg	60 mg 2 veces al día	10.0 mL 2 veces al día
> 40 kg	75 mg 2 veces al día	12.5 mL 2 veces al día

Niños entre 6 meses y 1 año de edad

La dosis oral recomendada de Tamiflu en niños de 6-12 meses es de 3 mg/kg 2 veces al día durante 5 días.

La dosis oral recomendada de Tamiflu en los niños entre 6 meses y 1 año es de*:

Peso corporal	Dosis recomendada durante 5 días	<u>Cantidad de suspensión oral (6 mg/ml)</u>
3 kg	9 mg 2 veces al día	1,5 ml 2 veces al día

Acta No. 03 de 2015

Página 279 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

4 kg	12 mg 2 veces al día	2,0 ml 2 veces al día
5 kg	15 mg 2 veces al día	2,5 ml 2 veces al día
6 kg	18 mg 2 veces al día	3,0 ml 2 veces al día
7 kg	21 mg 2 veces al día	3,5 ml 2 veces al día
8 kg	24 mg 2 veces al día	4,0 ml 2 veces al día
9 kg	27 mg 2 veces al día	4,5 ml 2 veces al día
10 kg	30 mg 2 veces al día	5,0 ml 2 veces al día

* No se ha concebido esta tabla para que contenga todos los posibles pesos de esta población. En todos los pacientes entre 6 meses y 1 año, se debe usar una dosis de 3 mg/kg para determinar la dosis, independientemente del peso del paciente.

Prevención de la influenza

Adultos y adolescentes

La dosis oral recomendada de Tamiflu para la prevención de la influenza tras el contacto estrecho con una persona infectada es de 75 mg una vez al día, durante 10 días. Se debe iniciar el tratamiento en el plazo de 2 días después de la exposición. La dosis recomendada para la prevención durante un brote comunitario de influenza es de 75 mg una vez al día. Se ha demostrado su seguridad y eficacia durante un período de hasta 6 semanas. La protección se mantiene tanto tiempo como dure la administración.

Niños ≥ 1 año de edad

Los niños con un peso >40 kg que puedan deglutir las cápsulas, también pueden recibir tratamiento profiláctico con una cápsula de 75 mg 1 vez al día o una cápsula de 30 mg más una cápsula de 45 mg 1 vez al día, durante 10 días, como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu en suspensión.

Dosis oral profiláctica de Tamiflu recomendada para niños ≥ 1 año

<i>Peso corporal</i>	<i>Dosis recomendada durante 10 días</i>	<i>Cantidad de suspensión oral (6 mg/mL)</i>
≤ 15 kg	30 mg 1 vez al día	5.0 mL una vez al día
> 15 to 23 kg	45 mg 1 vez al día	7.5 mL una vez al día
> 23 kg to 40 kg	60 mg 1 vez al día	10.0 mL una vez al día
> 40 kg	75 mg 1 vez al día	12.5 mL una vez al día

Es recomendable que el farmacéutico prepare la suspensión oral de Tamiflu antes de dispensarla al paciente.

Pautas posológicas especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Tratamiento de la influenza

Acta No. 03 de 2015

Página 280 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina >30 - 60 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg dos veces al día, durante 5 días. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10 - 30 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día, durante 5 días. A los pacientes en hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de comenzar la diálisis si se presentan síntomas gripales en las 48 horas entre las sesiones de diálisis. Para mantener la concentración plasmática en un nivel terapéutico, debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada sesión de hemodiálisis. En los pacientes en diálisis peritoneal se recomienda para el tratamiento una dosis de 30 mg de Tamiflu administrada antes de comenzar la diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 5 días. La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "nefropatía terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados, por lo que no pueden darse pautas posológicas para este grupo.

Prevención de la influenza

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina >30 - 60 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10 - 30 ml/min que reciben Tamiflu, se recomienda reducir la dosis a 30 mg cada 2 días. A los pacientes en hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de comenzar la diálisis. Para mantener la concentración plasmática en un nivel terapéutico, debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada dos sesiones de hemodiálisis. En los pacientes en diálisis peritoneal, se recomienda para la profilaxis una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu administrada antes de iniciar la diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 7 días. La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "enfermedad renal terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados, por lo que no pueden darse pautas posológicas para este grupo.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada, tanto en el tratamiento como en la prevención de la influenza. No se han estudiado la seguridad ni la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes inmunodeprimidos

Se recomienda la prevención estacional durante 12 semanas en los pacientes inmunodeprimidos ≥ 1 año de edad. No es necesario ajustar la dosis.

Ancianos

Ni el tratamiento ni la prevención de la influenza con Tamiflu requieren ajustes posológicos en los pacientes ancianos.

Niños

No se ha estudiado la eficacia de Tamiflu en niños menores de 1 año. Los datos farmacocinéticos indican que una dosis de 3 mg/kg 2 veces al día en niños de 6-12 meses de edad da lugar a concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo que previsiblemente serán eficaces desde el punto de vista clínico, con un perfil de seguridad comparable al observado en niños de mayor edad y adultos

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 la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita aprobación de la información para prescribir e inserto versión marzo de 2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto con el fin de evaluar de manera más contundente el balance riesgo beneficio del producto para la indicación propuesta.

Adicionalmente, la Sala solicita a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia, realice un informe de seguridad para el principio activo oseltamivir.

3.1.6.14. ALGIMIDE NF

Expediente : 20081179
Radicado : 2014102450 / 2014170187
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg + codeína 8 mg

Acta No. 03 de 2015

Página 282 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico. En trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas, mialgias y neuralgias, ejerce acción antipirética

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén, a clorhidrato de propacetamol (profármaco del paracetamol), a codeína o a alguno de los excipientes.

- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
- Deterioro de la función hepática
- Síndrome de Gilbert
- Deterioro de la función renal
- Depresión respiratoria de cualquier grado por el efecto depresor respiratorio de la codeína

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía para el manejo del Síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Mujeres durante la lactancia.

Precauciones:

Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

Se administrará con precaución en pacientes con trastornos de la función hepática y/o renal, anemia, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso, insuficiencia cardiorespiratoria crónica, otras enfermedades cardíacas o pulmonares, en pacientes debilitados y ancianos, con lesiones intracraneanas, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipertrofia prostática. Extrema precaución en pacientes con anoxia, depresión respiratoria, convulsiones, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma bronquial, EPOC.

Al igual que con todos los analgésicos deben evitarse tratamientos muy prolongados. La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos. A medida que éstos desaparezcan, deberá suspenderse esta medicación. No exceder la dosis recomendada.

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 solo se manifestaron en el 5% de los ensayados.

La utilización de acetaminofén en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día), puede producir daño hepático.

En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén. En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada la codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo.

Advertencias: Se administrará con precaución en pacientes con trastornos de la función hepática y/o renal, anemia, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso, insuficiencia cardiorespiratoria crónica, otras enfermedades cardíacas o pulmonares, en pacientes debilitados y ancianos, con lesiones intracraneanas, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipertrofia prostática. Extrema precaución en pacientes con anoxia, depresión respiratoria, convulsiones, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma bronquial, EPOC.

Al igual que con todos los analgésicos deben evitarse tratamientos muy prolongados. La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos. A medida que éstos desaparezcan, deberá suspenderse esta medicación. No exceder la dosis recomendada.

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 solo se manifestaron en el 5% de los ensayados.

La utilización de acetaminofén en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día), puede producir daño hepático.

En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén
En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada la codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo.

Reacciones adversas: La valoración de la frecuencia de las reacciones adversas se basa en los siguientes criterios:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas de acetaminofén son, por lo general, raras o muy raras:

Trastornos generales:

Raras: Malestar

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos cardíacos:

Acta No. 03 de 2015

Página 285 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Raras: Hipotensión.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos.

Las reacciones adversas a la codeína son, por lo general, raras o muy raras:

Trastornos generales:

Raras: Malestar, somnolencia.

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico. Fiebre,

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Estreñimiento, náuseas.

Muy raras: Ictericia,

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica

Interacciones: Relacionadas con el acetaminofén:

El acetaminofén se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de acetaminofén.

Interacciones potencialmente más relevantes:

- Alcohol etílico: Potenciación de la toxicidad del acetaminofén, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del acetaminofén.
- Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina): Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico).

Acta No. 03 de 2015

Página 286 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Anticonceptivos hormonales/estrógenos: Disminución de los niveles plasmáticos de acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
- Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): Disminución de la biodisponibilidad del acetaminofén así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis debido a la inducción del metabolismo hepático.
- Carbón activado: Disminuye la absorción del acetaminofén cuando se administra inmediatamente después de una sobredosis.
- Cloranfenicol: Potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- Isoniazida: Disminución del aclaramiento de acetaminofén, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- Lamotrigina: Disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- Metoclopramida y domperidona: Aumentan la absorción del acetaminofén en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- Probenecid: Incrementa la semivida plasmática del acetaminofén, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- Propanolol: Aumento de los niveles plasmáticos de acetaminofén, por posible inhibición de su metabolismo hepático,
- Resinas de intercambio iónico (colestiramina): Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por fijación del acetaminofén en intestino.
- Rifampicina: Aumento del aclaramiento del acetaminofén y formación de metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático
- Zidovudina: Aunque se ha descrito una posible potenciación de la toxicidad de la zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.
- Interferencias con pruebas de diagnóstico: El acetaminofén puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.

Relacionadas con la codeína:

- Agonistas-antagonistas morfínicos (nalbufina, buprenorfina, pentazocina): disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.
- Alcohol: el alcohol potencia el efecto sedante de los analgésicos morfínicos. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la

utilización de maquinaria. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

- Otros depresores del sistema nervioso central (antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos e hipnóticos neurolépticos, clonidina y relacionados, talidomida): potenciación de la depresión central. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria.
- Otros analgésicos morfínicos, barbitúricos, benzodiacepinas: riesgo mayor depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.

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 concepto emitido en el Acta 21 de 2014, numeral 3.1.6.3., en el sentido de allegar el poder de representación y ajustar el esquema posológico de acuerdo a lo conceptuado en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., en lo relacionado con la dosis máxima de acetaminofén por cuanto no se deben administrar más de 3 gramos por día ni sobrepasar los 500 mg por toma.

- Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 15 años

En general, se recomienda, 1 tableta cada 6 horas. La dosis máxima diaria será 8 tabletas. La ingestión de los comprimidos puede ayudarse con un sorbo de agua u otro líquido no alcohólico.

La posología se debe calcular por la dosis máxima permitida de codeína en adultos: 120 mg/día y de acetaminofén máxima 3 g/día ni sobrepasar los 500 mg por toma

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2014, numeral 3.1.6.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la dosificación para el producto de la referencia quedando así:

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 15 años

En general, se recomienda, 1 tableta cada 6 horas. La dosis máxima diaria será 8 tabletas. La ingestión de los comprimidos puede ayudarse con un sorbo de agua u otro líquido no alcohólico.

La posología se debe calcular por la dosis máxima permitida de codeína en adultos: 120 mg/día y de acetaminofén máxima 3 g/día ni sobrepasar los 500 mg por toma

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. SULFATO FERROSO JARABE

Expediente : 20071876
Radicado : 2013152980
Fecha : 2013/12/20
Interesado : Laboratorios Ecar S.A.
Fabricante : Laboratorios Ecar S.A.

Composición: Cada 100 mL de jarabe contiene 4 g de sulfato ferroso heptahidratado, equivalente a 803.33 mg de hierro elemental.

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Anemia por deficiencia de hierro.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Úlcera gástrica, anastomosis gastrointestinal.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, conceptuar sobre la inclusión en normas farmacológicas del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluye el producto de la referencia en la Norma Farmacológica 17.2.0.0.N10

3.1.7.2. FENAZOPIRIDINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR 100 mg.

Acta No. 03 de 2015

Página 289 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20075491
Radicado : 2014040273
Fecha : 2014/04/07
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto (tableta recubierta) contiene 100 mg de fenazopiridina clorhidrato.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto (tableta recubierta)

Indicaciones: Analgésico de las vías urinarias bajas

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Insuficiencia renal.

Precauciones: Deficiencia de deshidrogenasa glucosa-6-fosfato. Hepatitis.

Reacciones adversas serias: Reacción anafiláctica. Anemia hemolítica. Hepatotoxicidad. Nefrotoxicidad.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la inclusión en normas farmacológicas del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluye el producto de la referencia en la Norma Farmacológica 4.1.1.2.N20.

3.1.7.3. FENAZOPIRIDINA CLORHIDRATO 200 mg.

Expediente : 20075490
Radicado : 2014040254
Fecha : 2014/04/07
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto (tableta recubierta) contiene 200 mg fenazopiridina clorhidrato

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto (tableta recubierta)

Acta No. 03 de 2015

Página 290 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Analgésico de las vías urinarias bajas

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Insuficiencia renal.

Precauciones: Deficiencia de deshidrogenasa glucosa-6-fosfato. Hepatitis.

Reacciones adversas serias: Reacción anafiláctica. Anemia hemolítica. Hepatotoxicidad. Nefrotoxicidad.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la inclusión en normas farmacológicas del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluye el producto de la referencia en la Norma Farmacológica 4.1.1.2.N20.

3.1.7.4. SANIDEX POLVO

Expediente : 20068089
Radicado : 2013117170
Fecha : 2013/10/15
Interesado : Bioquímico Pharma S.A.

Composición: Cada sobre de 2.2 g de polvo contiene 2.189 mg de sulfato de aluminio

Forma farmacéutica: Polvo medicado para uso tópico

Indicaciones: Astringente de uso externo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la inclusión en normas farmacológicas del producto de la referencia.

Acta No. 03 de 2015

Página 291 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluye el producto de la referencia en la Norma Farmacológica 13.1.8.0.N10

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. ACETAMINOFEN

Expediente : 19909164
Radicado : 2014166073
Fecha : 15/12/2014
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada 100mL de jarabe contiene 3g de acetaminofén.

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. Administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Reacciones adversas: suspenda el medicamento y consulte inmediatamente a su médico si:

- Se presentan reacciones alérgicas como erupciones cutáneas o prurito (picazón), algunas veces con problemas de respiración o inflamación de labios, lengua, garganta y cara.
- Se presentan salpullido o peladuras en la piel o úlceras en la boca.
- Usted ha sufrido problemas en la respiración cuando ha ingerido ácido acetilsalicílico u otros aines y se presenta una reacción similar con este producto.
- Se presenta sangrado inesperado al cepillarse.
- Estas reacciones son raras.

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:

- Aprobación de la nueva dosificación

- Aprobación de la información para prescribir versión GLU V4 – LRC-22-Nov-2013
Revisión julio de 2014.

Nueva Dosificación: La dosis oral usual es de 0,5g cada 4 a 6 horas hasta un máximo de 3 g diarios.

La dosis de acetaminofén está determinada principalmente por el peso corporal del paciente. Para los niños la dosis no debe superar los 40 mg/Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma.

Administración en pacientes que tienen deterioro de la función hepática:

Hay evidencias que sugieren que el acetaminofén se puede usar sin problema en pacientes que tienen deterioro de la función hepática (ver el aparte dedicado a Precauciones); sin embargo, puede estar justificado dar una dosis reducida para evitar las sobredosis accidentales. El BNF 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática; otros han sugerido no se deben exceder las dosis de 2 a 3 g al día en pacientes que tienen cirrosis que requieren uso a largo plazo ¹aunque una dosis diaria de 3g puede ser segura para uso a corto plazo o interrumpido.

Administración en pacientes que tienen deterioro de la función renal:

En pacientes que tienen deterioro de la función renal con depuración de creatinina de 30 mL/minuto o menos se recomienda que el intervalo entre cada dosis intravenosa de acetaminofén se aumente a 6 horas.

Cefalea:

Los analgésicos no opioides como el acetaminofén, la aspirina y otros aines se suelen intentar en primer lugar para el tratamiento sintomático de varios tipos de cefalea incluida la migraña y la cefalea tensional. Estos fármacos dados poco después de comenzados los síntomas pueden tratar con éxito un ataque agudo de migraña. Sin embargo, la absorción puede ser mala debido a la estasis gástrica que suele acompañar a la migraña. Por tal razón se ha sugerido el uso de preparaciones dispersables y efervescentes y de preparaciones compuestas que contienen fármacos como la metoclopramida que alivia la estasis gástrica.

Dolor:

El acetaminofén se usa en el manejo del dolor leve a moderado (ver Elección de Analgésico). Su potencia es similar a la de la aspirina, pero su actividad antiinflamatoria es débil. El acetaminofén también se puede usar como adjunto de los opioides en el

manejo del dolor intenso como el dolor del cáncer. El acetaminofén es la elección preferida para el dolor en los niños debido a la asociación de la aspirina con el síndrome de Reye en este grupo de edad. En el tratamiento de los trastornos reumáticos, su efecto antiinflamatorio débil limita la utilidad del acetaminofén. Sin embargo, puede resultar de provecho para el control del dolor simple en la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, aunque estos pacientes por lo general necesitan los efectos antiinflamatorios adicionales que ofrecen los Aines. La inflamación de la sinovia casi siempre es un componente menor de la osteoartritis y el acetaminofén se recomienda por lo general como primera elección de tratamiento antes de intentar algún aine. El acetaminofén es útil para el alivio del dolor lumbar agudo.

La dependencia y la tolerancia no suponen un problema con los analgésicos no opioides como el acetaminofén, pero existe un techo de eficacia, por encima del cual el aumento de la dosis no tiene efecto terapéutico ulterior

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, así:

- **Modificación de Dosificación**
- **Información para prescribir versión GLU V4 – LRC-22-Nov-2013 Revisión julio de 2014.**

Nueva Dosificación: La dosis oral usual es de 0,5 g cada 4 a 6 horas hasta un máximo de 3 g diarios.

La dosis de acetaminofén está determinada principalmente por el peso corporal del paciente. Para los niños la dosis no debe superar los 40 mg/Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma.

Administración en pacientes que tienen deterioro de la función hepática:

Hay evidencias que sugieren que el acetaminofén se puede usar sin problema en pacientes que tienen deterioro de la función hepática; sin embargo, puede estar justificado dar una dosis reducida para evitar las sobredosis accidentales. El BNF 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática; otros han sugerido no se deben exceder las dosis de 2 a 3 g al día en pacientes que tienen cirrosis que requieren uso a largo plazo aunque una dosis diaria de 3g puede ser segura para uso a corto plazo o interrumpido.

Administración en pacientes que tienen deterioro de la función renal:

En pacientes que tienen deterioro de la función renal con depuración de creatinina de 30 mL/minuto o menos se recomienda que el intervalo entre cada dosis intravenosa de acetaminofén se aumente a 6 horas.

Cefalea:

Los analgésicos no opioides como el acetaminofén, la aspirina y otros aines se suelen intentar en primer lugar para el tratamiento sintomático de varios tipos de cefalea incluida la migraña y la cefalea tensional. Estos fármacos dados poco después de comenzados los síntomas pueden tratar con éxito un ataque agudo de migraña. Sin embargo, la absorción puede ser mala debido a la estasis gástrica que suele acompañar a la migraña. Por tal razón se ha sugerido el uso de preparaciones dispersables y efervescentes y de preparaciones compuestas que contienen fármacos como la metoclopramida que alivia la estasis gástrica.

Dolor:

El acetaminofén se usa en el manejo del dolor leve a moderado (ver Elección de Analgésico). Su potencia es similar a la de la aspirina, pero su actividad antiinflamatoria es débil. El acetaminofén también se puede usar como adjunto de los opioides en el manejo del dolor intenso como el dolor del cáncer. El acetaminofén es la elección preferida para el dolor en los niños debido a la asociación de la aspirina con el síndrome de Reye en este grupo de edad. En el tratamiento de los trastornos reumáticos, su efecto antiinflamatorio débil limita la utilidad del acetaminofén. Sin embargo, puede resultar de provecho para el control del dolor simple en la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, aunque estos pacientes por lo general necesitan los efectos antiinflamatorios adicionales que ofrecen los Aines. La inflamación de la sinovia casi siempre es un componente menor de la osteoartritis y el acetaminofén se recomienda por lo general como primera elección de tratamiento antes de intentar algún aine. El acetaminofén es útil para el alivio del dolor lumbar agudo.

La dependencia y la tolerancia no suponen un problema con los analgésicos no opioides como el acetaminofén, pero existe un techo de eficacia, por encima del cual el aumento de la dosis no tiene efecto terapéutico ulterior

3.1.9.2. ACELIFEN 100 mg/mL GOTAS ORALES

Expediente : 19943265

Acta No. 03 de 2015

Página 295 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Radicado : 2014166407
 Fecha : 16/12/2014
 Interesado : Inversiones Comerfar LTDA.
 Fabricante : Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 100mg de Acetaminofen.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Analgésico, Antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén, adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la tabla de dosificación de acuerdo a lo emitido en el acta 03 de 2014, numeral 3.6.1, para el producto de la referencia.

Edad (Meses)	Peso Aprox (Kg)	Dosis (mL)	Dosis (gotas)
2	5	0,5	14
3	6	0,6	16
4 a 8	7 a 8	0,7 a 0,8	19 a 23
9 a 12	9	0,9	24
13 a 18	10 a 11	1,0 a 1,1	27 a 30
19 a 24	12 a 13	1,2 a 1,3	32 a 35
Las dosis están basadas en 10 mg de acetaminofén por kilo de peso por dosis. Adminístrese cada 6 horas, hasta un máximo de 4 dosis en 24 horas			

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

Acta No. 03 de 2015

Página 296 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Edad (Meses)	Peso Aprox (Kg)	Dosis (mL)	Dosis (gotas)
2	5	0,5	14
3	6	0,6	16
4 a 8	7 a 8	0,7 a 0,8	19 a 23
9 a 12	9	0,9	24
13 a 18	10 a 11	1,0 a 1,1	27 a 30
19 a 24	12 a 13	1,2 a 1,3	32 a 35
Las dosis están basadas en 10 mg de acetaminofén por kilo de peso por dosis. Adminístrese cada 6 horas, hasta un máximo de 4 dosis en 24 horas			

3.1.9.3. ACETAMINOFEN 150 mg/5mL JARABE

Expediente : 19956951
 Radicado : 2014166409
 Fecha : 16/12/2014
 Interesado : Pentacoop S.A.
 Fabricante : Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Composición: Cada 100 mL contiene 3 g de Acetaminofen.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Analgésico, Antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática. Contiene en su fórmula sulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos

Reacciones adversas: suspenda el medicamento y consulte inmediatamente a su médico si:

Acta No. 03 de 2015

Página 297 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

1. Se presentan reacciones alérgicas como erupciones cutáneas o prurito (picação). Algunas veces con problemas de respiración e inflamación de labios, lengua, garganta o cara.
2. Se presentan salpullido o peladuras en la piel o úlcera en la boca.
3. Usted ha sufrido previamente de problemas en la respiración o cuando ha ingerido asa u otros aines y se presenta una reacción similar con este producto.
4. Se presentan sangrados inesperados al cepillarse.
5. Estas reacciones son raras.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la tabla de dosificación de acuerdo a lo emitido en el acta 03 de 2014, numeral 3.6.1, para el producto de la referencia.

Edad (años)	Peso Aprox (Kg)	Dosis (mL)
1	9.0	3
2	12.0	4
3	13.5	5
4	16.5	5.5
5	18.0	6
6	20.1	7
7	22.5	7.5
8	25.5	8.5
9	28.1	9.5
10	31.5	10.5
11	34.5	11.5
12	40.5	13.5
Las dosis están basadas en 10 mg de acetaminofen por kilo de peso por dosis. Adminístrese cada 6 horas, hasta un máximo de 4 dosis en 24 horas		

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

Edad (años)	Peso Aprox (Kg)	Dosis (mL)
1	9.0	3
2	12.0	4
3	13.5	5
4	16.5	5.5

Acta No. 03 de 2015

Página 298 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

5	18.0	6
6	20.1	7
7	22.5	7.5
8	25.5	8.5
9	28.1	9.5
10	31.5	10.5
11	34.5	11.5
12	40.5	13.5
Las dosis están basadas en 10 mg de acetaminofen por kilo de peso por dosis. Adminístrese cada 6 horas, hasta un máximo de 4 dosis en 24 horas		

3.1.9.4. VALCYCLOR TABLETAS 500 mg VALCYCLOR TABLETAS RECUBIERTAS 1g

Expediente : 19974176/211380
 Radicado : 2014161852/2014161854
 Fecha : 2014/12/05
 Interesado : Biogen Laboratorios de Colombia S.A.
 Fabricante : Biogen Laboratorios de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene valaciclovir clorhidrato equivalente a 500 mg de valaciclovir 556,3 mg

Cada tableta contiene valaciclovir clorhidrato equivalente a 1g de valaciclovir base

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento alternativo de herpes zoster. Profilaxis o prevención de la infección por citomegalovirus CMV

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o cualquier componente de su formulación, embarazo y lactancia por lo tanto se debe utilizar con precaución en pacientes que deben mantener el ánimo vigilante

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:

- Posología y método de administración
- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto v1.0. Noviembre 2014
- Información para el prescriptor v1.0. Noviembre 2014

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, así:

- Posología y método de administración
- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto v1.0. Noviembre 2014
- Información para el prescriptor v1.0. Noviembre 2014

Nuevas Indicaciones:

Infecciones primarias o recurrencias de Herpes Virus Simple tipo 1 y tipo 2 y Virus Varicela Zoster. Profilaxis o prevención de la infección por Citomegalovirus CMV.

Pacientes Adultos

Herpes Labial: Valcyclo[®] tabletas se encuentra indicado en el tratamiento de herpes labial. No se ha establecido la eficacia del tratamiento con Valcyclo[®] cuando este se inicia después de 72 horas de la aparición de los síntomas.

Herpes Genital: Episodio inicial: Valcyclo[®] se encuentra indicado en el tratamiento del episodio inicial de Herpes Genital en adultos inmunocompetentes. No se ha establecido la eficacia del tratamiento con Valcyclo[®] cuando este se inicia después de 72 horas de la aparición de los síntomas.

Episodios Recurrentes: Valcyclo[®] se encuentra indicado en el tratamiento de episodios recurrentes de Herpes Genital en adultos inmunocompetentes. No se ha establecido la eficacia del tratamiento con Valcyclo[®] cuando este se inicia después de 72 horas de la aparición de los síntomas.

Terapia supresiva: Valcyclo[®] se encuentra indicado como terapia de supresión crónica de episodios recurrentes de herpes genital en pacientes inmunocompetentes y en adultos infectados por el VIH.

No han sido establecidas la eficacia y seguridad de Valcyclo[®] para la supresión del herpes genital después de 1 año en pacientes inmunocompetentes y más allá de los 6 meses en pacientes infectados por el VIH.

Reducción de la transmisión: Valcyclo[®] se encuentra indicado para la reducción de la probabilidad de transmisión de herpes genital en adultos inmunocompetentes. No se ha establecido La eficacia de Valcyclo[®] para la reducción de transmisión de herpes genital 8 meses después de cambiar de pareja. No se ha establecido la eficacia de VALCYCLO[®] para la reducción de transmisión del herpes genital en personas con múltiples parejas y parejas no heterosexuales. Las prácticas de relaciones sexuales seguras deben ser utilizadas con terapia de supresión.

Herpes Zoster: Valcyclo[®] se encuentra indicado en el tratamiento de Herpes Zoster en adultos inmunocompetentes. No ha sido establecida la eficacia de Valcyclo[®] cuando el tratamiento se inicia después de 72 horas de aparición de la erupción. No ha sido establecida la eficacia y la seguridad de Valaciclovir en el tratamiento del herpes zoster diseminado.

Pacientes Pediátricos:

Valcyclo[®] se encuentra indicado en el tratamiento de Herpes Labial en pacientes pediátricos $\geq$ de 12 años. Debe iniciarse dentro de las primeras 24 horas de la aparición de la erupción cutánea o los signos clínicos.

Nueva Posología y Método de administración

Herpes Oral	Primer episodio y recurrencias	2 gramos cada 12 horas por 1 día
--------------------	---------------------------------------	---

Acta No. 03 de 2015

Página 301 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Herpes Genital	Primer episodio	500 miligramos cada 12 horas por 5 días
	Episodio recurrente	500 miligramos cada 12 horas por 3 días
	Supresión	1 gramo una vez al día
Virus Varicela Zoster	Herpes Zoster	1 gramo cada 8 horas por 7 días

Tabla 1 Resumen: Pueden no estar todas las dosis recomendadas en todos los casos.

Herpes Labial: La dosis recomendada de Valcyclo[®] para el tratamiento de herpes labial es de 2 gramos 2 veces al día por un día. El tratamiento debe iniciarse ante la aparición del primer síntoma de una úlcera bucal como: hormigueo, comezón o ardor.

Herpes genital: Episodio inicial: La dosis recomendada de Valcyclo[®] para el tratamiento de herpes genital primer episodio es de 500 miligramos dos veces al día durante 5 días. La Terapia es más eficaz cuando se administra dentro de las 48 primeras horas de la aparición de signos y síntomas.

Episodios recurrentes: La dosis recomendada de Valcyclo[®] para el tratamiento del herpes genital recurrente es de 500 mg dos veces al día durante 3 días. Se recomienda iniciar el tratamiento ante la primera señal o síntoma de un episodio.

Terapia supresiva: La dosis recomendada de Valcyclo[®] para terapia de supresión crónica de herpes genital recurrente es de 1 gramo una vez al día en pacientes inmunocompetentes. En pacientes con una historia de 9 o menos casos por año, una dosis alternativa es de 500 mg una vez al día.

En pacientes infectados por VIH con un recuento de células CD4 + $\geq$ 100 células/mm³, la dosis recomendada de Valcyclo[®] para terapia de supresión crónica de herpes genital recurrente es de 500 mg dos veces al día.

Reducción de Transmisión: La dosis recomendada de Valcyclo[®] para la reducción de transmisión de herpes genital en pacientes con un historial de 9 o menos apariciones por año es de 500 mg una vez al día para la persona ya infectada.

Herpes Zoster: La dosis recomendada de Valcyclo[®] para el tratamiento de herpes zoster es de 1 gramo 3 veces al día durante 7 días. El tratamiento debe ser iniciado ante el primer signo o síntoma de herpes zoster y es más eficaz cuando se inicia dentro de las 48 primeras horas de la aparición de la erupción.

Pacientes con Insuficiencia Renal (Tabla 2):

Indicaciones	Aclaramiento de Creatinina (ml/min)		
	30-49	10-29	<10
Herpes Labial (No exceder el tratamiento por más de un día).	1 gramo cada 12 horas	500 mg cada 12 horas	Una dosis de 500 mg
Herpes Genital: Episodio Inicial	Sin ajuste	Una dosis de 500 mg/día x 5 días	Una dosis de 500 mg/día x 5 días
Herpes Genital: Episodios Recurrentes	Sin ajuste	Una dosis de 500 mg/día x 3 días	Una dosis de 500 mg/día x 3 días
Herpes Genital: Terapia Supresiva Pacientes Inmunocompetentes.	Sin ajuste	500 mg cada 24 horas	500 mg cada 24 horas
Dosis Alternativa para pacientes inmunocompetentes con < 9 recurrencias al año.	Sin ajuste	500 mg cada 48 horas 500 mg cada 24 horas	500 mg cada 48 horas 500 mg cada 24 horas
Pacientes infectados por el VIH	Sin ajuste		
Herpes zoster	1 gramo cada 12 horas x 7 días	1 gramo cada 24 horas x 7 días	500 mg cada 24 horas x 7 días

Hemodiálisis: Pacientes que requieren hemodiálisis deben recibir la dosis recomendada de Valcyclovir® después de la hemodiálisis. Durante la hemodiálisis, la vida media de Aciclovir después de la administración de Valcyclovir® es de aproximadamente 4 horas. Alrededor de un tercio de Aciclovir es removido del cuerpo por la diálisis en una sesión de 4 horas de hemodiálisis

Nuevas Contraindicaciones:

Valcyclovir® se encuentra contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad al Valaciclovir, o cualquier componente de la formula

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de uso:

Síndrome de púrpura trombocitopénica trombótica/ Síndrome Hemolítico Urémico (SPTT / SHU):

Acta No. 03 de 2015

Página 303 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En ensayos clínicos de Valaciclovir a dosis de 8 gramos por día, se han reportado casos de SPTT / SHU en pacientes con SIDA avanzado, pacientes que recibieron trasplante alogénico de médula ósea y en pacientes que han recibido trasplante renal, los cuales participaron en dichos ensayos. Algunos de estos casos resultaron en muerte. El tratamiento con Valcyclo[®] debe interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas y alteraciones de pruebas de laboratorio compatibles con SPTT / SHU.

Insuficiencia Renal Aguda:

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en:

- Pacientes adultos mayores con o sin función renal reducida. Se debe tener precaución al administrar Valcyclo[®] a pacientes geriátricos y se recomienda reducir la dosis en pacientes con función renal alterada.
- Pacientes que reciben fármacos nefrotóxicos: Se debe tener precaución al administrar Valcyclo[®] a pacientes que reciben fármacos potencialmente nefrotóxicos.
- Pacientes sin una adecuada hidratación: La precipitación de Aciclovir en los túbulos renales se puede producir cuando la solubilidad (2,5 mg / ml) se excede en el líquido intratubular. La hidratación adecuada debe mantenerse en todos los pacientes.

En caso de insuficiencia renal aguda y anuria, el paciente puede beneficiarse de la hemodiálisis hasta que la función renal es restaurada.

Efectos en el Sistema Nervioso Central:

En las reacciones adversas del sistema nervioso central se incluyen agitación, alucinaciones, confusión, delirio, convulsiones y encefalopatía, estas se han reportado en pacientes adultos y pediátricos con o sin función renal reducida y en pacientes con enfermedad renal subyacente que recibieron dosis superiores a las recomendadas de Valcyclo[®]. Los pacientes mayores tienen más probabilidades de presentar reacciones adversas en el sistema nervioso central. Valcyclo[®] debe interrumpirse si se producen las reacciones adversas en el sistema nervioso central.

3.1.9.5. BIFIDOLAC CÁPSULAS

Expediente : 19925900
Radicado : 2013058590
Fecha : 2013/05/30
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada cápsula contiene 170 mg de liofilizado tinalizado de *Lactobacillus acidophilus* equivalente a 5000 millones de *Bacilos lácticos acidofilos* liofilizados.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Profilaxis de la diarrea en adultos e infantes y tratamiento en disturbios ocasionados por antibióticos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología solicitada por el interesado para el producto de la referencia la cual sería “una Cápsula cada 12 horas”

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

Dosificación: Una Cápsula cada 12 horas

**3.1.9.6. VOTRIENT® 200 mg
VOTRIENT® 400 mg**

Expediente : 20024562 / 20024563
Radicado : 2014168315
Fecha : 17/12/2014
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : Glaxo Wellcome Operations, Ware – Uk

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 217 mg de clorhidrato de pazopanib equivalente a 200 mg de pazopanib base

Acta No. 03 de 2015

Página 305 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cada tableta contiene 433 mg clorhidrato de pazopanib equivalente a 400 mg de pazopanib base

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: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

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 contraindicaciones, advertencia y precauciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión GDS12/IP12 del 26 de Junio de 2014
- Información para prescribir versión GDS12/IP12 del 26 de Junio de 2014

Nueva Dosificación y Administración:

La dosis recomendada de Votrient consiste en 800 mg administrados una vez al día por la vía oral.

Votrient debe tomarse sin alimentos (cuando menos una hora antes o dos horas después de una comida).

Votrient debe tomarse entero con agua y no debe partirse o machacarse

Si se omite una dosis, no debe tomarse si faltan menos de 12 horas para la dosis siguiente.

Modificaciones a la dosis

Las modificaciones a la dosis, ya sea un aumento o reducción, deben hacerse en incrementos progresivos de 200 mg, con base en la tolerabilidad de cada individuo a fin

de poder manejar cualquier reacción adversa. La dosis de Votrient no debe exceder 800 mg.

Poblaciones

- Insuficiencia renal:

No se tiene experiencia con Votrient en pacientes con insuficiencia renal severa, ni en pacientes sometidos a diálisis peritoneal o hemodiálisis, por lo tanto, el uso de Votrient no se recomienda en dichos pacientes. No se espera que la existencia de insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en el perfil farmacocinético del pazopanib, dado el bajo nivel de excreción renal de pazopanib y sus metabolitos, por lo que el ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con depuración de creatinina ≥ 30 mL/min

- Insuficiencia hepática:

Aún no se establecen completamente los perfiles de seguridad y farmacocinética de Votrient en pacientes con insuficiencia hepática preexistente. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, definida mediante los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y bilirrubina.

La dosis de Votrient debe reducirse a 200 mg al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Existen datos insuficientes en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 veces por arriba de límite superior normal [x uln] no obstante cualquier nivel de ALT); por lo tanto, no se recomienda el uso de Votrient en estos pacientes.

- Niños:

Aún no se establecen los perfiles de seguridad y eficacia de Votrient en niños.

- Personas de edad avanzada:

No es necesario alterar la dosis, la frecuencia de dosificación o la vía de administración en pacientes mayores de 65 años de edad.

Nuevas Contraindicaciones:

Votrient está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

Nuevas Advertencias y Precauciones

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 $> 3 \times \text{ULN}$. La amplia mayoría (mas 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 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ y AST y ALT $\leq 2 \times \text{ULN}$.

Los pacientes con incrementos aislados en los niveles de ALT de entre $3 \times \text{ULN}$ y $\leq 8 \times \text{ULN}$ 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 $> 8 \times \text{ULN}$ 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 discontinuar 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 discontinuar 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 $> 3 \times$ 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 leucoencefalopatía 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.

Disfunción cardíaca: En ensayos clínicos con Votrient, han ocurrido eventos de disfunción cardíaca tales como insuficiencia cardíaca congestiva y disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF, por sus siglas en inglés). Se reportó insuficiencia cardíaca congestiva en 3 de los 240 sujetos (1%) en el estudio clínico fase III con STS.

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 cardíaca en los pacientes en riesgo (p.ej., aquéllos con tratamiento previo con antraciclina) al incrementar la poscarga cardíaca.

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 cardíaca hipertensiva. Se recomienda una evaluación inicial y periódica de LVEF en pacientes en riesgo de disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y torsade de pointes: En estudios clínicos realizados con Votrient, se han presentado eventos de prolongación del intervalo QT o Torsade de Pointes. Votrient 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 Votrient, se recomienda monitoreo inicial (basal) periódico de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (calcio, magnesio, potasio) dentro del rango normal.

Eventos tromboticos arteriales: En estudios clínicos realizados con Votrient, se observaron infartos de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio. Se han observado eventos fatales. Votrient debe ser usado con precaución en pacientes que se encuentren en mayor riesgo de eventos tromboticos 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 Votrient, 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 Votrient usado en monoterapia, en combinación con bevacizumab, y en combinación con topotecan. Descontinuar permanentemente Votrient en pacientes desarrollando TMA. Se ha observado reversión de TMA después

de la discontinuación del tratamiento. Votrient no está indicado para uso en combinación con otros agentes.

Eventos hemorrágicos: En estudios clínicos realizados con Votrient, se han reportado eventos hemorrágicos. Han sucedido eventos hemorrágicos fatales. No se ha estudiado el uso de Votrient en pacientes con antecedentes de hemoptisis, o hemorragia cerebral o gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. Votrient debe ser usado con precaución en pacientes que presenten un riesgo significativo de hemorragia.

Fístula y perforaciones gastrointestinales: En estudios clínicos realizados con Votrient, se han presentado eventos de fístula o perforación gastrointestinal (GI). Se han presentado eventos de perforación fatales. Votrient 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 Votrient 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-glucoproteína (P-gp) 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, o P- gp

Nuevas Reacciones Adversas

Reacciones Adversas

En un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, se evaluaron los perfiles de seguridad y eficacia de Votrient en pacientes con carcinomas de células renales (RCC). Los pacientes con RCC localmente avanzado y/o metastásico fueron distribuidos aleatoriamente para recibir Votrient 800 mg, una vez al día (N=290), o placebo (N=145). La duración mediana del tratamiento fue de 7.4 meses para el grupo tratado con Votrient y de 3.8 meses para el grupo placebo.

Se evaluaron la seguridad y eficacia de Votrient en sarcoma de tejidos blandos en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los pacientes (N = 369) con STS avanzado que habían recibido tratamiento previo con antraciclina, o que no estaban en condiciones de recibir dicho tratamiento, fueron aleatorizados para recibir Votrient 800 mg una vez al día (N = 246) o placebo (N = 123). La mediana de la duración del tratamiento fue de 4.5 meses para el brazo de Votrient y de 1.9 meses para el brazo de placebo.

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales, según el MedDRA.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia de ocurrencia:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100
Raros	≥ 1 en 10,000 y < 1 en 1,000

Se han asignado categorías con base en las frecuencias absolutas en los datos obtenidos de estudios clínicos.

Tabla 1 Reacciones adversas, por clase orgánica y frecuencia, reportadas en estudios de RCC (VEG105192) y STS (VEG110727)

	Clasificación de la frecuencia	
	RCC n=290	STS n=240
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		
Neutropenia	Común	♦
Trombocitopenia	Común	♦
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo*	Común	Común
Trastornos metabólicos y de la nutrición		
Anorexia	Muy común	Muy común
Disminución de peso	Común	Muy común
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	♦	Muy común
Disgeusia	Común	Muy común
Dolor de cabeza	Muy común	Muy común
Accidente cerebrovascular isquémico*	Poco común	Poco común
Ataque isquémico transitorio*	Común	♦
Trastornos cardíacos		
Disfunción cardíaca (tal como una disminución en la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva)*	Poco común	Común
Bradicardia (asintomática)†	Muy común	Muy común
Infarto de miocardio*	Poco común	Común
Isquemia miocárdica	Común	♦

Acta No. 03 de 2015

Página 313 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Prolongación del intervalo QT*	Común	Común
Torsade de Pointes*	Poco común	♦
Trastornos vasculares		
Hemorragia cerebral*	Poco común	Poco común
Epistaxis	Común	Común
Hemorragia gastrointestinal*	Poco común	Poco común
Hematuria	Común	Poco común
Hipertensión*	Muy común	Muy común
Hemorragia pulmonar*	Poco común	Común
Eventos tromboembólicos venosos*	Poco común	Común
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	♦	Muy común
Disfonía	Común	Común
Disnea	♦	Muy común
Neumotórax	♦	Común
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy común	Muy común
Diarrea	Muy común	Muy común
Dispepsia	Común	Común
Perforación gastrointestinal*	Poco común	♦
Fístula gastrointestinal*	Poco común	Poco común
Elevaciones en la lipasa ‡	Común	♦
Náusea	Muy común	Muy común
Estomatitis	♦	Muy común
Vómito	Muy común	Muy común
Trastornos hepatobiliares		
Aumento en la alanina aminotransferasa	Muy común	Común
Aumento en la aspartato aminotransferasa	Muy común	Común
Función hepática anormal	Común	♦
Hiperbilirrubinemia	Común	Poco común
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Alopecia	Común	Muy común
Piel reseca	♦	Común
Sarpullido exfoliativo	♦	Muy común
Decoloración capilar	Muy común	Muy común
Trastornos en las uñas	♦	Común
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Común	Muy común
Sarpullido	Común	Poco común
Decoloración cutánea	Común	Muy común

Acta No. 03 de 2015

Página 314 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético	♦	Muy común
Mialgia	♦	Muy común
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria*	Común	Poco común
Trastornos generales y trastornos en el sitio de administración		
Astenia	Muy común	Poco común
Dolor en el pecho*	Común	Muy común
Escalofríos	♦	Común
Fatiga	Muy común	Muy común
Edema periférico	♦	Muy común
Visión borrosa	♦	Común

Se observó mas frecuentemente neutropenia, trombocitopenia y síndrome eritrodisestesia palmo-plantar en pacientes con ascendencia en el este asiático.

La Tabla 2 presenta anomalías de laboratorios que ocurrieron en el $\geq 15\%$ de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivote de RCC. Los grados se basan en NCI CTCAE.

Tabla 2 Anormalidades de laboratorio seleccionadas en $\geq 15\%$ de los pacientes que recibieron VOTRIENT y con más frecuencia que en el grupo placebo (VEG105192)

Parámetros	VOTRIENT (N = 290)			Placebo (N = 145)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	37	0	0	6	0	0
Neutropenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocitopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Linfocitopenia	31	4	<1	24	1	0
Química						
ALT elevada	53	10	2	22	1	0
AST elevada	53	7	<1	19	<1	0
Glucosa elevada	41	<1	0	33	1	0
Bilirrubina total elevada	36	3	<1	10	1	<1
Fósforo disminuido	34	4	0	11	0	0
Calcio disminuido	33	1	1	26	1	<1

Sodio disminuido	31	4	1	24	4	1
Potasio elevado	27	4	<1	23	5	0
Creatinina elevada	26	0	<1	25	<1	0
Magnesio disminuido	26	<1	1	14	0	0
Glucosa disminuida	17	0	<1	3	0	0

La Tabla 3 presenta las anomalías de laboratorio que ocurren en $\geq 15\%$ de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivote de STS. Los grados están basados en el NCI CTCAE.

Tabla 3 Anomalías de laboratorio seleccionadas en $\geq 15\%$ de los pacientes que recibieron VOTRIENT y mas comunes que en el brazo de Placebo (VEG110727)

Parámetros	VOTRIENT (N = 240)			Placebo (N = 123)		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	44	1	0	15	0	0
Neutropenia	33	4	0	7	0	0
Trombocitopenia	36	3	<1	6	0	0
Linfocitopenia	43	10	0	36	9	2
Anemia	27	5	2	23	<1	<1
Química						
ALKP elevada	32	3	0	23	<1	0
ALT elevada	46	8	2	18	2	<1
AST elevada	51	5	3	22	2	0
Albúmina elevada disminuida	34	<1	0	21	0	0
Glucosa elevada	45	<1	0	35	2	0
Bilirrubina Total elevada	29	1	0	7	2	0
Sodio disminuido	31	4	0	20	3	0
Potasio elevado	16	1	0	11	0	0

Datos Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post-aprobación de Votrient. Esto incluye reportes de caso espontáneos así como eventos adversos serios de estudios en curso, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no aprobadas.

Acta No. 03 de 2015

Página 316 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Infecciones e infestaciones

Poco comunes: Infecciones (con o sin neutropenia)

Trastornos de sangre y sistema linfático

Raros: Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico)

Trastornos del sistema nervioso

Poco comunes: Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Trastornos gastrointestinales

Común: Flatulencia

Poco comunes: Pancreatitis

Trastornos Hepatobiliares

Común: Aumento de la Gamma-glutamyl transpeptidasa

Trastornos Musculo-esqueléticos y tejido conectivo

Muy común: Artralgia

Poco comunes: Espasmo muscular

Trastornos oculares

Poco comunes: Desprendimiento / desgarro de retina”

Estudios Clínicos:

- Carcinoma de Células Renales (RCC):

En un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, se evaluaron los perfiles de seguridad y eficacia de Votrient en pacientes con carcinomas de células renales (RCC). Los pacientes (N= 435) con RCC localmente avanzado y/o metastásico fueron distribuidos aleatoriamente para recibir Votrient 800 mg, una vez al día o placebo. El objetivo principal del estudio fue evaluar y comparar los dos grupos de tratamiento en cuanto a la supervivencia sin progresión (PFS, por sus siglas en inglés), y el criterio secundario de valoración de principios es la supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés). Los demás objetivos consistieron en evaluar el índice de respuesta general y la duración de la respuesta.

Del total de 435 pacientes en este estudio, 233 eran pacientes sin tratamiento previo y 202 eran pacientes de segunda línea que recibieron alguna terapia previa a base de IL-2 o INF α . El estatus de desempeño (ECOG) fue similar entre los grupos tratados con Votrient y placebo (ECOG 0: 42 % vs. 41 %, ECOG 1: 58 % vs. 59 %). Todos los pacientes presentaron una histología de células claras o predominantemente claras. Aproximadamente la mitad de todos los pacientes tuvo 3 o más órganos implicados en su enfermedad, y la mayoría de los pacientes presentó nódulos pulmonares (74 %) y/o linfáticos (54 %) como una ubicación metastásica de la enfermedad en la línea basal.

En cada grupo, hubo una proporción similar de pacientes sin tratamiento previo y de pacientes que recibieron tratamiento previo con citocinas (53 % y 47 % en el grupo tratado con Votrient, 54 % y 46 % en el grupo placebo). En el subgrupo que recibió tratamiento previo con citocinas, la mayoría (75 %) había recibido tratamiento a base de interferón.

En cada grupo, proporciones similares de pacientes tuvieron una nefrectomía previa (89 % y 88% en los grupos tratados con Votrient y placebo, respectivamente) y/o una radioterapia previa (22 % y 15 % en los grupos tratados con Votrient y placebo, respectivamente).

El análisis principal de la PFS en el criterio principal de valoración está sustentado en la evaluación de la enfermedad por revisión radiológica independiente en toda la población del estudio (primera línea y segunda línea).

Tabla 4 Resultados Generales de Eficacia en RCC por el Comité Independiente de Revisión (IRC, por sus siglas en inglés) (VEG105192)

Crit. de valoración/ Población del estudio	VOTRIENT	Placebo	HR (IC del 95%)	Valor p (unilateral)
PFS General	Mediana (meses)			
	N=290	N=145		
Sin tratamiento previo	9.2	4.2	0.46 (0.34, 0.62)	<0.0000001
	N=155	N=78		
Pretratados con citocinas	11.1	2.8	0.40 (0.27, 0.60)	<0.0000001
	N=135	N=67		
	7.4	4.2	0.54 (0.35, 0.84)	<0.001
Índice de respuesta	% (IC del 95%)			
General	N=290	N=145		
	30 (25.1, 35.6)	3 (0.5, 6.4)	-	<0.001

IC:

intervalo de confianza; HR: cociente de riesgo; ITT: Intención de tratamiento; PFS: supervivencia sin progresión.

En los pacientes que respondieron al tratamiento, la duración mediana de la respuesta fue de 58.7 semanas, de acuerdo a la revisión independiente. Los datos de supervivencia general media (OS, por sus siglas en inglés) en el análisis final de supervivencia especificado en el protocolo fueron de 22.9 meses y 20.5 meses [HR = 0.91 (95 % CI: 0.71, 1.16; p = 0.224)] para pacientes aleatorizados a los brazos de Votrient y placebo, respectivamente. Los resultados de OS están sujetos a un sesgo potencial, ya que el 54% de pacientes en el brazo de placebo también recibieron Votrient en la extensión de este estudio después de la progresión de la enfermedad. Sesenta y seis por ciento de los pacientes con placebo recibieron tratamiento post-estudio en comparación con el 30% de los pacientes con Votrient.

En el estudio pivote, las evaluaciones de QoL estuvieron sustentadas en las puntuaciones globales ciegas autorreportadas de dos cuestionarios especificados en el protocolo, EORTC QLQ-C30 y EuroQoL EQ-5D. El análisis tuvo lugar en pacientes que continuaron el tratamiento en ambos grupos, antes de la progresión. Las evaluaciones no mostraron diferencia alguna entre el tratamiento con Votrient o placebo (p > 0.05), lo cual indica la ausencia de un impacto negativo de Votrient en la calidad de vida global.

En un estudio en fase 2 realizado en 225 pacientes con carcinoma renal de células claras localmente recurrentes o metastásicos, el índice de respuesta objetivo fue de 35 % y la duración mediana de la respuesta fue de 68 semanas, de acuerdo a la revisión independiente.

Se evaluó la seguridad, eficacia y calidad de vida con Votrient versus sunitinib en un estudio Fase III randomizado, abierto, de no inferioridad, en grupos paralelos. (VEG108844).

En el estudio VEG108844, los pacientes (N = 1110) con RCC localmente avanzado y/o metastásico que no habían recibido terapia sistémica, fueron randomizados para recibir ya sea Votrient 800 mg una vez al día continuamente, o sunitinib 50 mg una vez al día durante ciclos de dosificación de 6 semanas, con 4 semanas de tratamiento seguidos de 2 semanas sin tratamiento.

El objetivo primario de este estudio fue el de evaluar y comparar la PFS en pacientes tratados con Votrient con aquellos tratados con sunitinib. Las características demográficas fueron similares en ambos brazos de tratamiento. Las características de la enfermedad al diagnóstico inicial y a la asignación estuvieron balanceadas en los grupos de tratamiento, con la mayoría de los pacientes con una histología a células claras y enfermedad en Estadio IV.

El estudio VEG108844 alcanzó su objetivo primario de PFS, y demostró que Votrient no fue inferior a sunitinib, con un límite máximo de 95 % de IC para un índice de riesgo menor de 1.25 de margen de no inferioridad especificado en el protocolo. Los resultados generales de eficacia se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados generales de eficacia (VEG108844)

Objetivo	VOTRIENT N=557	Sunitinib N=553	HR (95 % CI)
PFS			
Mediana general (meses) (95 % IC)	8.4 (8.3, 10.9)	9.5 (8.3, 11.0)	
			1.047 (0.898, 1.220)
Sobrevida general			
Mediana (meses) (95 % IC)	28.3 (26.0, 35.5)	29.1 (25.4, 33.1)	
			0.915a (0.786, 1.065)

HR = Índice de Riesgo; ITT = Intención de tratamiento; PFS = Sobrevida libre de Progresión según evaluación del comité revisor independiente (IRC por sus siglas en Inglés)
Valor a P = 0.245 (de 2 lados)

Sarcoma de tejidos blandos (STS):

Se evaluaron la seguridad y eficacia de Votrient en STS en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico. Los pacientes (N=369) con STS avanzado que habían recibido quimioterapia previa, incluyendo tratamiento con antraciclina, o que no estaban en condiciones de recibir dicho tratamiento, fueron aleatorizados para recibir Votrient 800 mg una vez al día o placebo.

Antes de la aleatorización, los sujetos elegibles fueron estratificados por los factores de estado de rendimiento de la OMS (WHO PS, por sus siglas en inglés) (0 ó 1) inicial y por el número de líneas de tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada (0 ó 1 vs. 2+). En cada grupo de tratamiento, hubo un porcentaje ligeramente mayor de sujetos con 2+ líneas de tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada (58% y 55% respectivamente para los brazos de tratamiento de Votrient en comparación con 0 ó 1 líneas de tratamiento sistémico previo (42% y 45%, respectivamente para los brazos de tratamiento de placebo y Votrient). Hubo un poco más de sujetos con una WHO PS de 1 al inicio. La mediana de la duración del seguimiento de los sujetos (definida como la fecha

de aleatorización a la fecha del último contacto o la muerte) fue similar para ambos brazos de tratamiento (9.36 meses para placebo [rango de 0.69 a 23.0 meses] y 10.04 meses para Votrient [rango de 0.2 a 24.3 meses].

El objetivo primario del estudio fue el de evaluar y comparar la supervivencia libre de progresión (PFS) entre los dos brazos de tratamiento, con base en la población ITT, y el principal criterio secundario de valoración es la supervivencia general (OS).

El análisis inicial del objetivo primario de PFS se basó en la evaluación de la enfermedad mediante una revisión radiológica independiente en toda la población de estudio ITT.

Tabla 6: Resultados de eficacia general en STS mediante evaluación independiente (VEG110727)

Criterios de Valoración/Población del Estudio	VOTRIENT	Placebo	HR (95% CI)	Valor de P (un solo lado)
PFS				
General* ITT	N = 246	N = 123		
Mediana (semanas)	20.0	7.0	0.35	< 0.001
Tasa de Respuesta (CR + PR)	4 (2.3, 7.9)	0 (0.0, 3.0)	(0.26, 0.48)	-
% (95 % CI)				-
Duración de la respuesta	38.9 (16.7, 40.0)	-	-	-
Mediana (semanas) (95 % CI))			-	
PFS				
Leiomiomasarcoma	N = 109	N = 49		
Mediana (semanas)	20.1	8.1	0.37	< 0.001
Sarcoma sinovial	N = 25	N = 13	(0.23, 0.60)	0.005
Mediana (semanas)	17.9	4.1		
'Otros' STS	N = 112	N = 61		
Mediana (semanas)	20.1	4.3	0.43	< 0.001
			(0.19, 0.98)	
			0.39	
			(0.25, 0.60)	

HR = Tasa de riesgo; ITT = Intención de tratamiento; PFS = Supervivencia libre de progresión; CR = Respuesta Completa; PR = Respuesta Parcial

De forma similar a las evaluaciones mediante revisión radiológica independiente, se observó una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la PFS basado en las evaluaciones del investigador en el brazo de Votrient en comparación con el brazo de placebo (HR: 0.39; 95 % CI, 0.30 a 0.52, $p < 0.001$).

La tasa de riesgo durante el análisis interino pre-especificado para la supervivencia general a favor de Votrient no fue estadísticamente significativa; la mediana de la supervivencia general en el brazo de placebo fue de 10.4 meses (IC del 95%, 8.7 a 12.7) y fue de 11.9 meses (IC del 95%, 10.7 a 15.1) en el brazo de Votrient; HR = 0.82 (IC del 97.87%: 0.59 a 1.14, $p = 0.156$).

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, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, advertencia y precauciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión GDS12/IPI12 del 26 de Junio de 2014**
- **Información para prescribir versión GDS12/IPI12 del 26 de Junio de 2014**

Nueva Dosificación y Administración:

La dosis recomendada de Votrient consiste en 800 mg administrados una vez al día por la vía oral.

Votrient debe tomarse sin alimentos (cuando menos una hora antes o dos horas después de una comida).

Votrient debe tomarse entero con agua y no debe partirse o machacarse

Si se omite una dosis, no debe tomarse si faltan menos de 12 horas para la dosis siguiente.

Modificaciones a la dosis

Las modificaciones a la dosis, ya sea un aumento o reducción, deben hacerse en incrementos progresivos de 200 mg, con base en la tolerabilidad de cada individuo a fin de poder manejar cualquier reacción adversa. La dosis de Votrient no debe exceder 800 mg.

Poblaciones

Acta No. 03 de 2015

Página 322 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- **Insuficiencia renal:**

No se tiene experiencia con Votrient en pacientes con insuficiencia renal severa, ni en pacientes sometidos a diálisis peritoneal o hemodiálisis, por lo tanto, el uso de Votrient no se recomienda en dichos pacientes. No se espera que la existencia de insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en el perfil farmacocinético del pazopanib, dado el bajo nivel de excreción renal de pazopanib y sus metabolitos, por lo que el ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con depuración de creatinina ≥ 30 mL/min

- **Insuficiencia hepática:**

Aún no se establecen completamente los perfiles de seguridad y farmacocinética de Votrient en pacientes con insuficiencia hepática preexistente. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, definida mediante los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y bilirrubina.

La dosis de Votrient debe reducirse a 200 mg al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Existen datos insuficientes en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 veces por arriba de límite superior normal [x uln] no obstante cualquier nivel de ALT); por lo tanto, no se recomienda el uso de Votrient en estos pacientes.

- **Niños:**

Aún no se establecen los perfiles de seguridad y eficacia de Votrient en niños.

- **Personas de edad avanzada:**

No es necesario alterar la dosis, la frecuencia de dosificación o la vía de administración en pacientes mayores de 65 años de edad.

Nuevas Contraindicaciones:

Votrient está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

Nuevas Advertencias y Precauciones

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 (mas 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 ≤ 1.5 X ULN y AST y ALT ≤ 2 X ULN.

Los pacientes con incrementos aislados en los niveles de ALT de entre 3 X ULN y ≤ 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 X ULN, entonces se deberá discontinuar permanentemente el tratamiento con Votrient.

Si se presentan elevaciones en los niveles de ALT de > 3 X ULN de manera concurrente con elevaciones en los niveles de bilirrubina > 2 X ULN, se deberá discontinuar 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 mas 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 leucoencefalopatía 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.

Disfunción cardíaca: En ensayos clínicos con Votrient, han ocurrido eventos de disfunción cardíaca tales como insuficiencia cardíaca congestiva y disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF, por sus siglas en inglés). Se reportó insuficiencia cardíaca congestiva en 3 de los 240 sujetos (1%) en el estudio

clínico fase III con STS. 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 cardíaca en los pacientes en riesgo (p.ej., aquéllos con tratamiento previo con antraciclina) al incrementar la poscarga cardíaca.

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 cardíaca hipertensiva. Se recomienda una evaluación inicial y periódica de LVEF en pacientes en riesgo de disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y torsade de pointes: En estudios clínicos realizados con Votrient, se han presentado eventos de prolongación del intervalo QT o Torsade de Pointes. Votrient 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 Votrient, 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 Votrient, se observaron infartos de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio. Se han observado eventos fatales. Votrient 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 Votrient, 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 Votrient usado en monoterapia, en combinación con bevacizumab, y en combinación con topotecan. Descontinuar

permanentemente Votrient en pacientes desarrollando TMA. Se ha observado reversión de TMA después de la discontinuación del tratamiento. Votrient no está indicado para uso en combinación con otros agentes.

Eventos hemorrágicos: En estudios clínicos realizados con Votrient, se han reportado eventos hemorrágicos. Han sucedido eventos hemorrágicos fatales. No se ha estudiado el uso de Votrient en pacientes con antecedentes de hemoptisis, o hemorragia cerebral o gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. Votrient debe ser usado con precaución en pacientes que presenten un riesgo significativo de hemorragia.

Fístula y perforaciones gastrointestinales: En estudios clínicos realizados con Votrient, se han presentado eventos de fístula o perforación gastrointestinal (GI). Se han presentado eventos de perforación fatales. Votrient 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 Votrient 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-glucoproteína (P-gp) 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, o P- gp

Nuevas Reacciones Adversas

Reacciones Adversas

En un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, se evaluaron los perfiles de seguridad y eficacia de Votrient en pacientes con carcinomas de células renales (RCC). Los pacientes con RCC localmente avanzado y/o metastásico fueron distribuidos aleatoriamente para recibir Votrient 800 mg, una vez al día (N=290), o placebo (N=145). La duración mediana del tratamiento fue de 7.4 meses para el grupo tratado con Votrient y de 3.8 meses para el grupo placebo.

Se evaluaron la seguridad y eficacia de Votrient en sarcoma de tejidos blandos en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los pacientes (N = 369) con STS avanzado que habían recibido tratamiento previo con antraciclina, o que no estaban en condiciones de recibir dicho tratamiento, fueron aleatorizados para recibir Votrient 800 mg una vez al día (N = 246) o placebo (N =

123). La mediana de la duración del tratamiento fue de 4.5 meses para el brazo de Votrient y de 1.9 meses para el brazo de placebo.

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales, según el MedDRA.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia de ocurrencia:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100
Raros	≥ 1 en 10,000 y < 1 en 1,000

Se han asignado categorías con base en las frecuencias absolutas en los datos obtenidos de estudios clínicos.

Tabla 1 Reacciones adversas, por clase orgánica y frecuencia, reportadas en estudios de RCC (VEG105192) y STS (VEG110727)

	Clasificación de la frecuencia	
	RCC n=290	STS n=240
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		
Neutropenia	Común	♦
Trombocitopenia	Común	♦
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo*	Común	Común
Trastornos metabólicos y de la nutrición		
Anorexia	Muy común	Muy común
Disminución de peso	Común	Muy común
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	♦	Muy común
Disgeusia	Común	Muy común
Dolor de cabeza	Muy común	Muy común
Accidente cerebrovascular isquémico*	Poco común	Poco común
Ataque isquémico transitorio*	Común	♦
Trastornos cardíacos		
Disfunción cardíaca (tal como una disminución en la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva)*	Poco común	Común

Bradicardia (asintomática)†	Muy común	Muy común
Infarto de miocardio*	Poco común	Común
Isquemia miocárdica	Común	♦
Prolongación del intervalo QT*	Común	Común
Torsade de Pointes*	Poco común	♦
Trastornos vasculares		
Hemorragia cerebral*	Poco común	Poco común
Epistaxis	Común	Común
Hemorragia gastrointestinal*	Poco común	Poco común
Hematuria	Común	Poco común
Hipertensión*	Muy común	Muy común
Hemorragia pulmonar*	Poco común	Común
Eventos tromboembólicos venosos*	Poco común	Común
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	♦	Muy común
Disfonía	Común	Común
Disnea	♦	Muy común
Neumotórax	♦	Común
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy común	Muy común
Diarrea	Muy común	Muy común
Dispepsia	Común	Común
Perforación gastrointestinal*	Poco común	♦
Fístula gastrointestinal*	Poco común	Poco común
Elevaciones en la lipasa ‡	Común	♦
Náusea	Muy común	Muy común
Estomatitis	♦	Muy común
Vómito	Muy común	Muy común
Trastornos hepato biliares		
Aumento en la alanina aminotransferasa	Muy común	Común
Aumento en la aspartato aminotransferasa	Muy común	Común
Función hepática anormal	Común	♦
Hiperbilirrubinemia	Común	Poco común
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Alopecia	Común	Muy común
Piel reseca	♦	Común
Sarpullido exfoliativo	♦	Muy común
Decoloración capilar	Muy común	Muy común
Trastornos en las uñas	♦	Común
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Común	Muy común

Sarpullido	Común	Poco común
Decoloración cutánea	Común	Muy común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético	♦	Muy común
Mialgia	♦	Muy común
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria*	Común	Poco común
Trastornos generales y trastornos en el sitio de administración		
Astenia	Muy común	Poco común
Dolor en el pecho*	Común	Muy común
Escalofríos	♦	Común
Fatiga	Muy común	Muy común
Edema periférico	♦	Muy común
Visión borrosa	♦	Común

Se observó mas frecuentemente neutropenia, trombocitopenia y síndrome eritrodisestesia palmo-plantar en pacientes con ascendencia en el este asiático.

La Tabla 2 presenta anomalías de laboratorios que ocurrieron en el $\geq 15\%$ de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivote de RCC. Los grados se basan en NCI CTCAE.

Tabla 2 Anormalidades de laboratorio seleccionadas en $\geq 15\%$ de los pacientes que recibieron VOTRIENT y con más frecuencia que en el grupo placebo (VEG105192)

Parámetros	VOTRIENT (N = 290)			Placebo (N = 145)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Hematológicos						
Leucopenia	37	0	0	6	0	0
Neutropenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocitopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Linfocitopenia	31	4	<1	24	1	0
Química						
ALT elevada	53	10	2	22	1	0
AST elevada	53	7	<1	19	<1	0
Glucosa elevada	41	<1	0	33	1	0
Bilirrubina total elevada	36	3	<1	10	1	<1

Fósforo disminuido	34	4	0	11	0	0
Calcio disminuido	33	1	1	26	1	<1
Sodio disminuido	31	4	1	24	4	1
Potasio elevado	27	4	<1	23	5	0
Creatinina elevada	26	0	<1	25	<1	0
Magnesio disminuido	26	<1	1	14	0	0
Glucosa disminuida	17	0	<1	3	0	0

La Tabla 3 presenta las anomalías de laboratorio que ocurren en $\geq 15\%$ de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivote de STS. Los grados están basados en el NCI CTCAE.

Tabla 3 Anomalías de laboratorio seleccionadas en $\geq 15\%$ de los pacientes que recibieron VOTRIENT y mas comunes que en el brazo de Placebo (VEG110727)

Parámetros	VOTRIENT (N = 240)			Placebo (N = 123)		
	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Hematológicos						
Leucopenia	44	1	0	15	0	0
Neutropenia	33	4	0	7	0	0
Trombocitopenia	36	3	<1	6	0	0
Linfocitopenia	43	10	0	36	9	2
Anemia	27	5	2	23	<1	<1
Química						
ALKP elevada	32	3	0	23	<1	0
ALT elevada	46	8	2	18	2	<1
AST elevada	51	5	3	22	2	0
Albúmina elevada disminuida	34	<1	0	21	0	0
Glucosa elevada	45	<1	0	35	2	0
Bilirrubina Total elevada	29	1	0	7	2	0
Sodio disminuido	31	4	0	20	3	0
Potasio elevado	16	1	0	11	0	0

Datos Post-comercialización

Acta No. 03 de 2015

Página 332 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post-aprobación de Votrient. Esto incluye reportes de caso espontáneos así como eventos adversos serios de estudios en curso, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no aprobadas.

Infecciones e infestaciones

Poco comunes: Infecciones (con o sin neutropenia)

Trastornos de sangre y sistema linfático

Raros: Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico)

Trastornos del sistema nervioso

Poco comunes: Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Trastornos gastrointestinales

Común: Flatulencia

Poco comunes: Pancreatitis

Trastornos Hepatobiliares

Común: Aumento de la Gamma-glutamyl transpeptidasa

Trastornos Musculo-esqueléticos y tejido conectivo

Muy común: Artralgia

Poco comunes: Espasmo muscular

Trastornos oculares

Poco comunes: Desprendimiento / desgarro de retina”

Estudios Clínicos:

- **Carcinoma de Células Renales (RCC):**

En un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, se evaluaron los perfiles de seguridad y eficacia de Votrient en pacientes con carcinomas de células renales (RCC). Los pacientes (N= 435) con RCC localmente avanzado y/o metastásico fueron distribuidos aleatoriamente para recibir Votrient 800 mg, una vez al día o placebo. El objetivo principal del estudio fue evaluar y comparar los dos grupos de tratamiento en cuanto a la supervivencia sin

progresión (PFS, por sus siglas en inglés), y el criterio secundario de valoración de principios es la supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés). Los demás objetivos consistieron en evaluar el índice de respuesta general y la duración de la respuesta.

Del total de 435 pacientes en este estudio, 233 eran pacientes sin tratamiento previo y 202 eran pacientes de segunda línea que recibieron alguna terapia previa a base de IL-2 o INF α . El estatus de desempeño (ECOG) fue similar entre los grupos tratados con Votrient y placebo (ECOG 0: 42 % vs. 41 %, ECOG 1: 58 % vs. 59 %). Todos los pacientes presentaron una histología de células claras o predominantemente claras. Aproximadamente la mitad de todos los pacientes tuvo 3 o más órganos implicados en su enfermedad, y la mayoría de los pacientes presentó nódulos pulmonares (74 %) y/o linfáticos (54 %) como una ubicación metastásica de la enfermedad en la línea basal.

En cada grupo, hubo una proporción similar de pacientes sin tratamiento previo y de pacientes que recibieron tratamiento previo con citocinas (53 % y 47 % en el grupo tratado con Votrient, 54 % y 46 % en el grupo placebo). En el subgrupo que recibió tratamiento previo con citocinas, la mayoría (75 %) había recibido tratamiento a base de interferón.

En cada grupo, proporciones similares de pacientes tuvieron una nefrectomía previa (89 % y 88% en los grupos tratados con Votrient y placebo, respectivamente) y/o una radioterapia previa (22 % y 15 % en los grupos tratados con Votrient y placebo, respectivamente).

El análisis principal de la PFS en el criterio principal de valoración está sustentado en la evaluación de la enfermedad por revisión radiológica independiente en toda la población del estudio (primera línea y segunda línea).

Tabla 4 Resultados Generales de Eficacia en RCC por el Comité Independiente de Revisión (IRC, por sus siglas en inglés) (VEG105192)

Crit. de valoración/ Población del estudio	VOTRIENT	Placebo	HR (IC del 95%)	Valor p (unilateral)
PFS	Mediana (meses)			
General	N=290 9.2	N=145 4.2	0.46 (0.34, 0.62)	<0.0000001
Sin tratamiento previo	N=155 11.1	N=78 2.8	0.40 (0.27, 0.60)	<0.0000001
Pretratados con citocinas	N=135 7.4	N=67 4.2	0.54 (0.35, 0.84)	<0.001

Acta No. 03 de 2015

Página 334 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Índice de respuesta	% (IC del 95%)			
General	N=290 30 (25.1 ,35.6)	N=145 3 (0.5, 6.4)		

IC:

intervalo de confianza; HR: cociente de riesgo; ITT: Intención de tratamiento; PFS: supervivencia sin progresión.

En los pacientes que respondieron al tratamiento, la duración mediana de la respuesta fue de 58.7 semanas, de acuerdo a la revisión independiente. Los datos de supervivencia general media (OS, por sus siglas en inglés) en el análisis final de supervivencia especificado en el protocolo fueron de 22.9 meses y 20.5 meses [HR = 0.91 (95 % CI: 0.71, 1.16; p = 0.224)] para pacientes aleatorizados a los brazos de Votrient y placebo, respectivamente. Los resultados de OS están sujetos a un sesgo potencial, ya que el 54% de pacientes en el brazo de placebo también recibieron Votrient en la extensión de este estudio después de la progresión de la enfermedad. Sesenta y seis por ciento de los pacientes con placebo recibieron tratamiento post-estudio en comparación con el 30% de los pacientes con Votrient.

En el estudio pivote, las evaluaciones de QoL estuvieron sustentadas en las puntuaciones globales ciegas autorreportadas de dos cuestionarios especificados en el protocolo, EORTC QLQ-C30 y EuroQoL EQ-5D. El análisis tuvo lugar en pacientes que continuaron el tratamiento en ambos grupos, antes de la progresión. Las evaluaciones no mostraron diferencia alguna entre el tratamiento con Votrient o placebo (p > 0.05), lo cual indica la ausencia de un impacto negativo de Votrient en la calidad de vida global.

En un estudio en fase 2 realizado en 225 pacientes con carcinoma renal de células claras localmente recurrentes o metastásicos, el índice de respuesta objetivo fue de 35 % y la duración mediana de la respuesta fue de 68 semanas, de acuerdo a la revisión independiente.

Se evaluó la seguridad, eficacia y calidad de vida con Votrient versus sunitinib en un estudio Fase III randomizado, abierto, de no inferioridad, en grupos paralelos. (VEG108844).

En el estudio VEG108844, los pacientes (N = 1110) con RCC localmente avanzado y/o metastásico que no habían recibido terapia sistémica, fueron randomizados para recibir ya sea Votrient 800 mg una vez al día continuamente, o sunitinib 50 mg una vez al día durante ciclos de dosificación de 6 semanas, con 4 semanas de tratamiento seguidos de 2 semanas sin tratamiento.

El objetivo primario de este estudio fue el de evaluar y comparar la PFS en pacientes tratados con Votrient con aquellos tratados con sunitinib. Las características demográficas fueron similares en ambos brazos de tratamiento. Las características de la enfermedad al diagnóstico inicial y a la asignación estuvieron balanceadas en los grupos de tratamiento, con la mayoría de los pacientes con una histología a células claras y enfermedad en Estadio IV.

El estudio VEG108844 alcanzó su objetivo primario de PFS, y demostró que Votrient no fue inferior a sunitinib, con un límite máximo de 95 % de IC para un índice de riesgo menor de 1.25 de margen de no inferioridad especificado en el protocolo. Los resultados generales de eficacia se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados generales de eficacia (VEG108844)

Objetivo	VOTRIENT N=557	Sunitinib N=553	HR (95 % CI)
PFS			
Mediana general (meses) (95 % IC)	8.4 (8.3, 10.9)	9.5 (8.3, 11.0)	
			1.047 (0.898, 1.220)
Sobrevida general			
Mediana (meses) (95 % IC)	28.3 (26.0, 35.5)	29.1 (25.4, 33.1)	
			0.915a (0.786, 1.065)

HR = Índice de Riesgo; ITT = Intención de tratamiento; PFS = Sobrevida libre de Progresión según evaluación del comité revisor independiente (IRC por sus siglas en Inglés)
Valor a P = 0.245 (de 2 lados)

Sarcoma de tejidos blandos (STS):

Se evaluaron la seguridad y eficacia de Votrient en STS en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico. Los pacientes (N=369) con STS avanzado que habían recibido quimioterapia previa, incluyendo tratamiento con antraciclina, o que no estaban en condiciones de recibir dicho tratamiento, fueron aleatorizados para recibir Votrient 800 mg una vez al día o placebo.

Antes de la aleatorización, los sujetos elegibles fueron estratificados por los factores de estado de rendimiento de la OMS (WHO PS, por sus siglas en inglés) (0

ó 1) inicial y por el número de líneas de tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada (0 ó 1 vs. 2+). En cada grupo de tratamiento, hubo un porcentaje ligeramente mayor de sujetos con 2+ líneas de tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada (58% y 55% respectivamente para los brazos de tratamiento de Votrient en comparación con 0 ó 1 líneas de tratamiento sistémico previo (42% y 45%, respectivamente para los brazos de tratamiento de placebo y Votrient). Hubo un poco más de sujetos con una WHO PS de 1 al inicio. La mediana de la duración del seguimiento de los sujetos (definida como la fecha de aleatorización a la fecha del último contacto o la muerte) fue similar para ambos brazos de tratamiento (9.36 meses para placebo [rango de 0.69 a 23.0 meses] y 10.04 meses para Votrient [rango de 0.2 a 24.3 meses].

El objetivo primario del estudio fue el de evaluar y comparar la supervivencia libre de progresión (PFS) entre los dos brazos de tratamiento, con base en la población ITT, y el principal criterio secundario de valoración es la supervivencia general (OS).

El análisis inicial del objetivo primario de PFS se basó en la evaluación de la enfermedad mediante una revisión radiológica independiente en toda la población de estudio ITT.

Tabla 6: Resultados de eficacia general en STS mediante evaluación independiente (VEG110727)

Criterios de Valoración/Población del Estudio	VOTRIENT	Placebo	HR (95% CI)	Valor de P (un solo lado)
PFS				
General* ITT	N = 246	N = 123		
Mediana (semanas)	20.0	7.0	0.35	< 0.001
Tasa de Respuesta (CR + PR)	4 (2.3, 7.9)	0 (0.0, 3.0)	(0.26, 0.48)	-
% (95 % CI)				-
Duración de la respuesta	38.9 (16.7, 40.0)	-	-	-
Mediana (semanas) (95 % CI)			-	
PFS				

Leiomiomasarcoma	N = 109	N = 49		
Mediana (semanas)	20.1	8.1	0.37	< 0.001
Sarcoma sinovial	N = 25	N = 13	(0.23,	
Mediana (semanas)	17.9	4.1	0.60)	0.005
'Otros' STS	N = 112	N = 61		
Mediana (semanas)	20.1	4.3	0.43	< 0.001
			(0.19,	
			0.98)	
			0.39	
			(0.25,	
			0.60)	

HR = Tasa de riesgo; ITT = Intención de tratamiento; PFS = Supervivencia libre de progresión; CR = Respuesta Completa; PR = Respuesta Parcial

De forma similar a las evaluaciones mediante revisión radiológica independiente, se observó una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la PFS basado en las evaluaciones del investigador en el brazo de Votrient en comparación con el brazo de placebo (HR: 0.39; 95 % CI, 0.30 a 0.52, $p < 0.001$).

La tasa de riesgo durante el análisis interino pre-especificado para la supervivencia general a favor de Votrient no fue estadísticamente significativa; la mediana de la supervivencia general en el brazo de placebo fue de 10.4 meses (IC del 95%, 8.7 a 12.7) y fue de 11.9 meses (IC del 95%, 10.7 a 15.1) en el brazo de Votrient; HR = 0.82 (IC del 97.87%: 0.59 a 1.14, $p = 0.156$).

3.1.9.7. GLUCOPHAGE® XR TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA GLUCOPHAGE® XR 750 mg GLUCOPHAGE® XR 1000 mg

Expediente : 19941292 / 19983328 / 20004233
Radicado : 2014169099 / 2014169100 / 2014169102
Fecha : 18/12/2014
Interesado : Merck Sante S.A.S
Fabricante : Merck S.A.

Composición:
Cada tableta de liberación prolongada contiene 500 mg metformina clorhidrato

Acta No. 03 de 2015

Página 338 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cada tableta de liberación prolongada contiene 750 mg metformina clorhidrato
Cada tableta de liberación prolongada contiene 1000 mg metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando solo el manejo de la dieta y el ejercicio no resultan en un adecuado control glucémico. El glucophage xr puede ser usado como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina. Coadyuvante en el síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la metformina o a cualquiera de los excipientes. Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético. Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de la creatinina < 60 mL/minuto). Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de materiales de contraste yodados. Enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia del tejido tal como: falla cardíaca o respiratoria, infarto reciente del miocardio, shock. O cirugía mayor electiva. Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo.

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 la dosificación
- Modificación de las indicaciones
- Modificación de las contraindicaciones, advertencias y precauciones
- Información para prescribir versión 6
- Autorizar que el producto incluya en el empaque un inserto que solo contenga la sección de contraindicaciones y advertencias dada la extensión del texto

Nueva Dosificación

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

Glucophage® XR 500:

- La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 500 es un comprimido una vez al día.

Acta No. 03 de 2015

Página 339 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- La dosis máxima recomendada es de 4 comprimidos al día.
- Se recomienda aumentar la dosis en incrementos de 500 mg cada 10 a 15 días, hasta 2000 mg una vez al día. Si el control de la glicemia no se logra con 2000 mg de metformina clorhidrato de liberación prolongada una vez al día, los pacientes pueden pasar a metformina clorhidrato de liberación inmediata a una dosis máxima de 3000 mg al día.
- En los pacientes ya tratados con metformina, se recomienda una dosis inicial equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato de liberación inmediata. En los pacientes tratados con metformina de liberación inmediata a una dosis mayor a 2000 mg al día, el cambio a metformina clorhidrato de liberación prolongada no es recomendable.
- Si se pretende cambiar de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con Glucophage® XR 500 con la misma dosis que la indicada anteriormente.

Monoterapia en la indicación de prediabetes

Glucophage® XR 500:

La dosis habitual es de 1000 a 1500 mg de metformina clorhidrato una vez al día durante o después de los alimentos. Se recomienda vigilar periódicamente el estado de la glicemia, así como los factores de riesgo para evaluar si aún es necesario un tratamiento.

Combinación con insulina

Glucophage® XR 500:

La Metformina y la insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de GLUCOPHAGE® XR 500 es un comprimido una vez al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

Glucophage® XR 750:

- La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 750 es un comprimido una vez al día.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar de la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 2 comprimidos al día. Si no se alcanza un control glicémico con 2 comprimidos una vez al día de Glucophage® XR 750, Glucophage® XR 750 puede incrementarse a un máximo de 3 comprimidos por día.
- Si no se logra el control glicémico con 3 comprimidos una vez al día de Glucophage® XR 750, debe cambiarse los pacientes a metformina clorhidrato de liberación inmediata a una dosis máxima de 3000 mg diariamente.
- En los pacientes ya tratados con metformina, se recomienda una dosis inicial de Glucophage® XR 750 equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato de liberación inmediata. En los pacientes tratados con metformina de liberación inmediata con una dosis mayor a 2000 mg al día, no se recomienda el cambio a Glucophage® XR de liberación prolongada.
- Si se pretende cambiarse de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con Glucophage® XR 750 a la misma dosis que la indicada anteriormente.

Monoterapia en la indicación de prediabetes

Glucophage® XR 750

La dosis habitual es 1000 a 1500 mg de metformina clorhidrato una vez al día durante o después de los alimentos. Se recomienda vigilar periódicamente el estado de la glicemia, así como los factores de riesgo para evaluar si aún es necesario un tratamiento

Combinación con insulina

Glucophage® XR 750

Se pueden usar Metformina e insulina en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de GLUCOPHAGE® XR 750 es de un comprimido una vez al día con la comida de la noche, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

Glucophage® XR 1000

- Glucophage® XR 1000 mg debe administrarse una vez al día en la comida de la tarde a una dosis máxima recomendada de 2 comprimidos por día.
- Glucophage® XR 1000 mg tiene el propósito de ser terapia de mantenimiento para pacientes tratados ya sea con 1000 mg ó 2000 mg de metformina clorhidrato. Cuando se realiza un cambio, la dosis diaria de Glucophage® XR debe ser equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato.
- En pacientes tratados con metformina clorhidrato a una dosis mayor de 2000 mg diarios, no se recomienda cambiar a Glucophage® XR.
- Para pacientes que toman metformina clorhidrato por primera vez la dosis habitual de inicio Glucophage® XR es de 500 mg o 750 mg una vez al día administrada en la comida de la tarde. Después de 10 a 15 días, la dosis debe ajustarse en función de las mediciones de glucosa sanguínea. Un incremento lento en la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- Si el control de la glicemia no se logra con 2000 mg metformina clorhidrato de liberación prolongada una vez al día, los pacientes pueden cambiar a metformina clorhidrato de liberación inmediata estándar a una dosis máxima de 3000 mg al día.
- En caso de cambiar de agente antidiabético, se debe iniciar un ajuste de dosis con Glucophage® XR 500 mg antes de cambiar a Glucophage® XR 1000 mg como se indica anteriormente.

Monoterapia en la indicación prediabetes

Glucophage® XR 1000

La dosis habitual es de 1000 a 1500 mg de metformina clorhidrato una vez al día durante o después de los alimentos. Se recomienda vigilar periódicamente el estado de la glicemia, así como los factores de riesgo para evaluar si aún es necesario un tratamiento.

Combinación con insulina

Glucophage® XR 1000

Metformina clorhidrato e insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de Glucophage® XR es de 500 mg o 750 mg una vez al día con la comida de la noche, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre. Después del ajuste de dosis, debe considerarse el cambio a Glucophage® XR 1000 mg.

Pacientes pediátricos

En ausencia de datos, no se recomienda usar Glucophage® XR en niños.

Pacientes con insuficiencia renal

La metformina puede ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina o velocidad de filtración glomerular (GFR) entre 30 y 59 mL/min) sólo en la ausencia de otras condiciones que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de dosis:

- En los pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR entre 45 y 59 mL/min: la dosis inicial es de 500 mg o 750 mg de metformina clorhidrato, una vez al día. La dosis máxima es de 1000 mg al día. La función renal debe ser monitoreada de cerca (cada 3-6 meses).
- Pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR entre 30 y 44 mL/min: no se recomienda iniciar un tratamiento con metformina clorhidrato, aunque la metformina se puede mantener en pacientes ya tratados, siempre que la dosis diaria máxima no sea superior a 1000 mg. La función renal debe ser monitoreada de cerca cada 3 meses.

Si el aclaramiento de creatinina o GFR cae por debajo de 30 mL/min, se debe interrumpir el tratamiento con metformina.

Adultos Mayores

Debido a la potencial disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada, se recomienda que la dosis de metformina se ajuste en función de la función renal. La evaluación periódica de la función renal es necesaria.

Combinación con medios de contraste yodados

Se pueden administrar medios de contraste yodados por vía intravenosa en pacientes tratados con metformina con aclaramiento de creatinina o GFR ≥ 45 mL/min sin interrupción de metformina antes de la prueba.

Los pacientes que reciben medios de contraste yodados por vía intravenosa con una GFR <45 mL/min o que reciben medios de contraste yodados intra-arteriales con una GFR <60 mL/min deben dejar de tomar metformina 48 h antes de la prueba. La función renal debe probarse 48h después de la administración del contraste y metformina solamente se debe reiniciar si no se ha deteriorado aún más.

Nuevas Indicaciones:

Acta No. 03 de 2015

Página 343 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (diabetes no insulino-dependiente), particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no son suficientes para obtener un control adecuado de glicemia.

En adultos, Glucophage® XR puede utilizarse como monoterapia o en combinación con otros agentes orales antidiabéticos o con insulina.

Se ha demostrado una reducción de las complicaciones diabéticas en pacientes adultos diabéticos tipo 2 con sobrepeso tratados con Clorhidrato de metformina de liberación inmediata como tratamiento de primera línea, tras el fracaso de la dieta.

Prevención de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con prediabetes y con al menos un factor de riesgo adicional en los cuales las modificaciones de estilo de vida por sí solos no han logrado alcanzar un control adecuado de glicemia.

Coadyuvante del síndrome del ovario poliquístico.

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato o a alguno de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal grave o insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina o GFR <30 mL/min).
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.
- Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR <45 mL/min en la administración intravenosa o en pacientes con un aclaramiento de creatinina o GFR <60 mL/min para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado aún más.

Acta No. 03 de 2015

Página 344 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo después de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que es normal.

Nuevas Advertencias y precauciones

Acidosis Láctica

La acidosis láctica es una rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos notificados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal grave o empeoramiento agudo de la función renal. Es posible y recomendado que la incidencia de acidosis láctica se reduzca evaluando también otros factores de riesgo asociados como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la deshidratación (diarrea severa o vómitos), la ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca aguda, infarto agudo de miocardio).

Los médicos deben alertar a los pacientes sobre el riesgo y sobre los síntomas de la acidosis láctica.

Diagnóstico

El riesgo de acidosis láctica debe considerarse en el caso de signos inespecíficos tales como calambres musculares con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia grave.

Esto puede ser seguido por disnea acidótica, hipotermia y coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un pH sanguíneo disminuido (menos de 7.25), niveles de lactato plasmático mayores a 5 mmol/L, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, la metformina debe interrumpirse y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.

Función renal

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina o GFR se determine antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,

- al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR en el límite inferior normal, o entre 45 y 59 mL/min y en sujetos de edad avanzada.
- por lo menos cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR entre 30 y 44 mL/min. En el caso de que el aclaramiento de creatinina o GFR sea <45 mL/min, no se recomienda iniciar la metformina.

En el caso de que el aclaramiento de creatinina o GFR sea <30 mL/min, metformina está contraindicada.

Se recomienda precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar alterada, por ejemplo, en adultos mayores, en caso de deshidratación, o al inicio de un tratamiento antihipertensivo, tratamiento con diuréticos o terapia con un NSAID. En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

Otras precauciones

- Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.
- Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.
- La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.
- Las cubiertas externas de los comprimidos pueden estar presentes en las heces. Se recomienda que se informe a los pacientes que esto es normal

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar más información clínica que soporte la indicación propuesta, teniendo en cuenta que los estudios clínicos presentados no son suficientes para demostrar la eficacia y seguridad en prediabetes.

En cuanto a la Modificación de Contraindicaciones, Precacuciones y Advertencias, la Sala recomienda aprobar las propuestas por el interesado quedando así:

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato o a alguno de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal grave o insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina o GFR <30 mL/min).
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.
- Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR <45 mL/min en la administración intravenosa o en pacientes con un aclaramiento de creatinina o GFR <60 mL/min para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado aún más.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo después de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que es normal.

Nuevas Advertencias y precauciones

Acidosis Láctica

La acidosis láctica es una rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos notificados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal grave o empeoramiento agudo de la función renal. Es

posible y recomendado que la incidencia de acidosis láctica se reduzca evaluando también otros factores de riesgo asociados como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la deshidratación (diarrea severa o vómitos), la ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca aguda, infarto agudo de miocardio).

Los médicos deben alertar a los pacientes sobre el riesgo y sobre los síntomas de la acidosis láctica.

Diagnóstico

El riesgo de acidosis láctica debe considerarse en el caso de signos inespecíficos tales como calambres musculares con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia grave.

Esto puede ser seguido por disnea acidótica, hipotermia y coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un pH sanguíneo disminuido (menos de 7.25), niveles de lactato plasmático mayores a 5 mmol/L, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, la metformina debe interrumpirse y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.

Función renal

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina o GFR se determine antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR en el límite inferior normal, o entre 45 y 59 mL/min y en sujetos de edad avanzada.
- por lo menos cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR entre 30 y 44 mL/min. En el caso de que el aclaramiento de creatinina o GFR sea <45 mL/min, no se recomienda iniciar la metformina.

En el caso de que el aclaramiento de creatinina o GFR sea <30 mL/min, metformina está contraindicada.

Se recomienda precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar alterada, por ejemplo, en adultos mayores, en caso de deshidratación, o al inicio de un tratamiento antihipertensivo, tratamiento con diuréticos o terapia con un NSAID. En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

Otras precauciones

- Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.
- Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.
- La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.
- Las cubiertas externas de los comprimidos pueden estar presentes en las heces. Se recomienda que se informe a los pacientes que esto es normal

3.1.9.8. GLUCOPHAGE 500 mg TABLETAS GLUCOPHAGE 850 mg TABLETAS LACADAS GLUCOPHAGE 1000 mg TABLETAS

Expediente : 59501 / 59502 / 19926882
Radicado : 2014169650 / 2014169653 / 2014169656
Fecha : 18/12/2014
Interesado : Merck Sante S.A.S
Fabricante : Merck S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 500 mg metformina clorhidrato
Cada tableta lacada contiene 850 mg metformina clorhidrato
Cada tableta contiene 1000 mg metformina clorhidrato

Forma farmacéutica:

Tableta: Glucophage 500 mg Tabletas - Glucophage 1000 mg Tabletas
Tableta cubierta con película: Glucophage 850 mg Tabletas Lacadas

Acta No. 03 de 2015

Página 349 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos y pediátricos que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-urea. Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo 1 (insulino dependiente), según criterio del especialista. Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la metformina o a cualquiera de los excipientes, cetoacidosis diabética, pre-coma diabético, insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de la creatinina < 60 mL/minuto), condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como: deshidratación, infección severa, choque, administración intravascular de materiales de contraste yodados, enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia del tejido tal como: falla cardíaca o respiratoria, infarto reciente del miocardio, shock, cirugía mayor electiva, insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol y alcoholismo.

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 la dosificación
- Modificación de las indicaciones
- Modificación de las contraindicaciones, advertencias y precauciones
- Información para prescribir versión 6
- Autorizar que el producto incluya en el empaque un inserto que solo contenga la sección de contraindicaciones y advertencias dada la extensión del texto

Nueva Dosificación:

Monoterapia o combinación con otro agente antidiabético oral en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato, 2 o 3 veces al día administrados durante o después de las comidas.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre.
- Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- En pacientes que reciben una dosis alta de metformina (2000 a 3000 mg por día), es posible reemplazar dos dosis de 500 mg con una dosis de 1000 mg.
- La dosis máxima recomendada de metformina clorhidrato es de 3000 mg al día, administrada en 3 tomas.

- Si se pretende cambiar de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con metformina con la misma dosis que la indicada anteriormente.

Monoterapia en la indicación de prediabetes

La dosis usual es 1000 a 1700 mg de metformina clorhidrato por día, dividida en dos dosis administradas durante o después de los alimentos. Se recomienda vigilar periódicamente el estado de la glicemia, así como los factores de riesgo para evaluar si aún es necesario un tratamiento.

Combinación con insulina

Metformina e insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La metformina clorhidrato se administra a la dosis inicial habitual de 500 mg u 850 mg, 2 ó 3 veces al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Pacientes pediátricos

Glucophage® se puede utilizar en niños de 10 años de edad y adolescentes como monoterapia o en combinación con insulina.

- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato una vez al día, administrada durante las comidas o después de las comidas.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- La dosis máxima recomendada de metformina clorhidrato es 2000 mg al día, administrada en 2 o 3 tomas.

Pacientes con insuficiencia renal

La metformina se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina o velocidad de filtración glomerular (GFR) entre 30 y 59 mL/min) solo en ausencia de otras condiciones que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes en la dosis:

- Los pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR entre 45 y 59 mL/min: la dosis inicial es 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato, una vez al día. La dosis máxima es 1000 mg al día, administrada en 2 tomas. La función renal se debe monitorear de cerca (cada 3-6 meses).
- Pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR entre 30 y 44 mL/min: no se recomienda iniciar con metformina clorhidrato, pero la metformina se puede mantener en pacientes ya tratados, siempre que la dosis diaria máxima no sea superior a 1000 mg. La función renal se debe monitorear de cerca cada 3 meses.

Si el aclaramiento de creatinina o GFR cae por debajo de 30 mL/min, se debe interrumpir metformina inmediatamente.

Adultos Mayores

Debido a la potencial disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada, se recomienda que la dosis de metformina se ajuste en función de la función renal. La evaluación periódica de la función renal es necesaria.

Combinación con medios de contraste yodados

Se pueden administrar medios de contraste yodados por vía intravenosa en pacientes tratados con metformina con aclaramiento de creatinina o GFR ≥ 45 mL/min sin interrupción de metformina antes de la prueba.

Los pacientes que reciben medios de contraste yodados por vía intravenosa con una GFR <45 mL/min o que reciben medios de contraste yodados intra-arteriales con una GFR <60 mL/min deben dejar de tomar metformina 48 h antes de la prueba. La función renal debe probarse 48h después de la administración del contraste y metformina solamente se debe reiniciar si no se ha deteriorado aún más.

Nuevas Indicaciones

- Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (diabetes no insulino-dependiente), particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no son suficientes para obtener un control adecuado de glicemia.

En adultos, Glucophage® puede utilizarse como monoterapia o en combinación con otros agentes orales antidiabéticos o con insulina.

En niños a partir de los 10 años de edad y adolescentes, Glucophage® puede utilizarse como monoterapia o en combinación con insulina.

- Se ha demostrado una reducción de las complicaciones diabéticas en pacientes adultos diabéticos tipo 2 con sobrepeso tratados con Clorhidrato de metformina de liberación inmediata como tratamiento de primera línea, tras el fracaso de la dieta.

- Prevención de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con prediabetes y con al menos un factor de riesgo adicional en los cuales las modificaciones de estilo de vida por sí solos no han logrado alcanzar un control adecuado de glicemia.

Nuevas Contraindicaciones

Acta No. 03 de 2015

Página 352 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato o a alguno de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal grave o insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina o GFR <30 mL / min).
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock,
- Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR <45 mL / min en la administración intravenosa o en pacientes con un aclaramiento de creatinina o GFR <60 mL / min para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado aún más.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo después de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que es normal.

Nuevas Advertencias y precauciones

Acidosis Láctica

La acidosis láctica es una rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos notificados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal grave o empeoramiento agudo de la función renal. Es posible y recomendado que la incidencia de acidosis láctica se reduzca evaluando también otros factores de riesgo asociados como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la deshidratación (diarrea severa o vómitos), la ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca aguda, infarto agudo de miocardio).

Los médicos deben alertar a los pacientes sobre el riesgo y sobre los síntomas de la acidosis láctica.

Diagnóstico

El riesgo de acidosis láctica debe considerarse en el caso de signos inespecíficos tales como calambres musculares con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia grave.

Esto puede ser seguido por disnea acidótica, hipotermia y coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un pH sanguíneo disminuido (menos de 7.25), niveles de lactato plasmático mayores a 5 mmol/L, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, la metformina debe interrumpirse y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.

Función renal

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina o GFR se determine antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR en el límite inferior normal, o entre 45 y 59 mL/min y en sujetos de edad avanzada.
- por lo menos cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR entre 30 y 44 mL/min. En el caso de que el aclaramiento de creatinina o GFR sea <45 mL/min, no se recomienda iniciar la metformina.

En el caso de que el aclaramiento de creatinina o GFR sea <30 mL / min, metformina está contraindicada.

Se recomienda precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar alterada, por ejemplo, en adultos mayores, en caso de deshidratación, o al inicio de un tratamiento antihipertensivo, tratamiento con diuréticos o terapia con un NSAID. En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

Pacientes pediátricos

El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 debe estar confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

No se ha detectado efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante estudios clínicos controlados de un año de duración, pero no hay datos disponibles a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso del efecto de la metformina en estos parámetros en los niños tratados con metformina, especialmente en los niños pre-púberes.

Solo se incluyó a 15 sujetos de edades comprendidas entre 10 y 12 años en los estudios clínicos controlados realizados en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de la metformina en niños menores de 12 no difiere de la eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución cuando se prescriba a los niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Otras precauciones

- Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.
- Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.
- La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas
- Coadyuvante del síndrome del ovario poliquístico.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar más información clínica que soporte la indicación propuesta, teniendo en cuenta que los estudios clínicos presentados no son suficientes para demostrar la eficacia y seguridad en prediabetes.

En cuanto a la Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, la Sala recomienda aprobar las propuestas por el interesado quedando así:

Nuevas Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato o a alguno de los excipientes.**

Acta No. 03 de 2015

Página 355 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal grave o insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina o GFR <30 mL / min).
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock,
- Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR <45 mL / min en la administración intravenosa o en pacientes con un aclaramiento de creatinina o GFR <60 mL / min para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado aún más.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo después de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que es normal.

Nuevas Advertencias y precauciones

Acidosis Láctica

La acidosis láctica es una rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos notificados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal grave o empeoramiento agudo de la función renal. Es posible y recomendado que la incidencia de acidosis láctica se reduzca evaluando también otros factores de riesgo asociados como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la deshidratación (diarrea severa o vómitos), la ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca aguda, infarto agudo de miocardio).

Los médicos deben alertar a los pacientes sobre el riesgo y sobre los síntomas de la acidosis láctica.

Diagnóstico

El riesgo de acidosis láctica debe considerarse en el caso de signos inespecíficos tales como calambres musculares con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia grave.

Esto puede ser seguido por disnea acidótica, hipotermia y coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un pH sanguíneo disminuido (menos de 7.25), niveles de lactato plasmático mayores a 5 mmol/L, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, la metformina debe interrumpirse y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.

Función renal

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina o GFR se determine antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR en el límite inferior normal, o entre 45 y 59 mL/min y en sujetos de edad avanzada.
- por lo menos cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR entre 30 y 44 mL/min. En el caso de que el aclaramiento de creatinina o GFR sea <45 mL/min, no se recomienda iniciar la metformina.

En el caso de que el aclaramiento de creatinina o GFR sea <30 mL / min, metformina está contraindicada.

Se recomienda precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar alterada, por ejemplo, en adultos mayores, en caso de deshidratación, o al inicio de un tratamiento antihipertensivo, tratamiento con diuréticos o terapia con un NSAID. En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

Pacientes pediátricos

El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 debe estar confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

No se ha detectado efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante estudios clínicos controlados de un año de duración, pero no hay datos disponibles a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso del efecto de la metformina en estos parámetros en los niños tratados con metformina, especialmente en los niños pre-púberes.

Solo se incluyó a 15 sujetos de edades comprendidas entre 10 y 12 años en los estudios clínicos controlados realizados en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de la metformina en niños menores de 12 no difiere de la eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución cuando se prescriba a los niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Otras precauciones

- **Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.**
- **Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.**
- **La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas**
- **Coadyuvante del síndrome del ovario poliquístico.**

**3.1.9.9. VIREX® TABLETAS 200 mg
VIREX® 400
VIREX® Z
VIREX® SUSPENSIÓN**

Expediente : 33815 / 19953713 / 19930982 / 19913337
Radicado : 2014171657 / 2014171667 / 2014171680 / 2014171685
Fecha : 19/12/2014

Acta No. 03 de 2015

Página 358 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : Biogen Laboratorios de Colombia S.A.
Fabricante : Biogen Laboratorios de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 200 mg de aciclovir base

Cada tableta contiene 400 mg de aciclovir base

Cada tableta contiene 800 mg de aciclovir base

Cada 32,2 g de polvo para reconstituir a 100 mL de suspensión oral contiene 4 g de aciclovir

Forma farmacéutica:

Tableta

Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones: Tratamiento de infecciones causadas por virus herpes simplex mucocutáneo, comprendiendo el herpes genital inicial y recurrente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al aciclovir. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia 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 la dosificación
- Modificación de las indicaciones
- Modificación de las contraindicaciones, advertencias y precauciones
- Inserto versión V 1.0 de 18/12/2014 para los productos Virex tabletas 200 mg – Virex 400 mg - Virex Z (800mg) e inserto V 1.0 de 17/12/2014 para Virex Suspensión
- Información para prescribir versión CCDS V 1.0 de 18/12/2014

Nueva Dosificación

Tabla 1 Resumen: Pueden no estar todas las dosis recomendadas en todos los casos.

Herpes Oral	Primer episodio y recurrencias	Tabletas 200 mg 5 veces día por 5 días
		Tabletas 400 mg 3 veces día por 5 días ^a
		Ung. 5% 5 veces día por 4 días
		Suspensión 20mg/kg 5 veces día por 5 días**
Herpes Genital	Primer episodio	Tabletas 200 mg 5 veces día por 7-10 días
		Tabletas 400 mg 3 veces día por 7-10 días ^a

Acta No. 03 de 2015

Página 359 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

		Intravenoso 10mg/k/dosis 3 veces día 7-14 días ***
	Recurrente	Tabletas 400 mg 3 veces día por 5 días ^a
		Tabletas 800 mg 2 veces día por 5 días
	Supresión	Tabletas 400 mg 2 veces día
Queratoconjuntivitis Herpética (HSV)	Primer episodio y recurrencias	Tabletas 400 mg 5 veces día por 10 días
		Ungüento oftálmico 5 veces día por 14 días *
		Intravenoso 5 mg/k/dosis 3 veces día por 7-14 días ***
Herpes Neonatal		Intravenoso 20 mg/k/dosis 3 veces día por 14-21 días
Encefalitis Herpética		Intravenoso 10-15 mg/k/dosis 3 veces día por 14-21 días ****
Virus Varicela Zoster	Varicela	Tabletas 800 mg 5 veces día por 5-7 días ^b
		Suspensión 20mg/kg 4 veces día por 5 días** ^c
		Intravenoso 10 mg/k/dosis 3 veces día por 7 días ^d
	Herpes Zoster	Tabletas 800 mg 5 veces día por 7-10 días

** Dosis en niños mayores de 2 años. En niños mayores de 40 kilos se recomienda usar dosis de adultos. No administrar más de 800 mg/dosis.

*** En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa. Una vez instaurado el tratamiento se puede evaluar el cambio a vía oral tabletas 400 mg vía oral 5 veces al día para completar esquema en caso de requerirse.

**** Dosis en adultos. En neonatos se manejan los mismos esquemas que en herpes neonatal.

A. En pacientes inmunocomprometidos la dosis recomendada por vía oral son tabletas de 400mg 5 veces al día por 7-10 días.

B. En los casos de Varicela durante el embarazo, se puede considerar utilizar esta dosis únicamente durante los primeros 10 días después del contacto.

C. La terapia antiviral debe utilizarse únicamente en aquellos pacientes que tengan riesgo de presentar enfermedad severa.

D. En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa. Una vez instaurado el tratamiento se puede evaluar el cambio a vía oral tabletas 800 mg 5 veces al día para completar esquema en caso de requerirse.

El tratamiento debe iniciarse preferiblemente en las primeras 48 a 72 horas de aparición de los signos o síntomas (ardor, prurito, entre otros). La dosis y duración del tratamiento con Aciclovir varía según la enfermedad a tratar, los síntomas y el estado inmune del paciente. No se deben aplicar más de 800 mg por dosis.

Herpes oral:

La dosis recomendada de Virex® tabletas 200 mg para el tratamiento de herpes oral es de una tableta 5 veces al día por 5 días.

De Virex® tabletas 400 mg para el tratamiento del herpes oral es de una tableta tres veces al día por 5 días

La dosis recomendada de Virex® suspensión es de 20 mg/kg 5 veces día por 5 días, esta dosis es en niños mayores de 2 años. En niños mayores de 40 kilos se recomienda usar dosis de adultos. No administrar más de 800 mg/dosis.

Acta No. 03 de 2015

Página 360 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Herpes genital: Episodio inicial: La dosis recomendada de Virex[®] tabletas 200 mg para el tratamiento de herpes genital primer episodio es de una tableta 5 veces al día por 7 - 10 días.

La dosis recomendada de Virex[®] tabletas 400 mg para el tratamiento de herpes genital primer episodio es de una tableta 3 veces al día por 7 – 10 días.

En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa.

Episodios recurrentes: La dosis recomendada de Virex[®] tabletas para el tratamiento del herpes genital recurrente es de 400 mg tres veces al día durante 5 días o 800mg dos veces al día por 5 días.

Terapia supresiva: La dosis recomendada de Virex[®] para terapia de supresión crónica de herpes genital recurrente es de 400 mg dos veces al día. Puede utilizarse hasta por 12 meses, después de este tiempo se recomienda revisar si debe continuarse el medicamento.

Queratoconjuntivitis Herpética: La primera línea para estas manifestaciones herpéticas es intravenoso. En caso de requerir tratamiento con tabletas se recomienda utilizar tabletas 400 mg 5 veces al día por 10 días.

Varicela primaria: En niños la terapia antiviral debe utilizarse únicamente en aquellos pacientes que tengan riesgo de presentar enfermedad severa. Se recomienda utilizar Virex[®] suspensión a dosis 20mg/k cuatro veces al día por 5 días. Dosis en niños mayores de 2 años. En niños mayores de 40 kilos se recomienda usar dosis de adultos. No administrar más de 800 mg/dosis.

En adultos se recomienda utilizar Virex[®] Z 800 mg 5 veces al día por 7 días.

En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa.

Herpes Zoster: La dosis recomendada de Virex[®] tabletas de 800 mg para el tratamiento de herpes zoster es de una tableta cinco veces al día durante 7 o 10 días según sea el caso. El tratamiento debe ser iniciado ante el primer signo o síntoma de herpes zoster y es más eficaz cuando se inicia dentro de las 48 primeras horas de la aparición de la erupción. En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa.

Pacientes con Insuficiencia Renal (Tabla 2) La dosis debe modificarse en los siguientes casos como esta descrito a continuación

Dosificación normal	Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	Ajuste de dosis	
		Dosis (mg)	Frecuencia o intervalo
200 mg 5 veces al día	>10	200	5 veces al día
	0-10	200	cada 12 horas
400 mg 3 veces al día	>10	400	3 veces al día
	0-10	200	Cada 12 horas
800 mg 5 veces al día	25-10	800	Cada 8 horas
	0-10	800	Cada 12 horas

Hemodiálisis: Durante la hemodiálisis, la vida media de Aciclovir después de la administración de Virex® es de aproximadamente 5 horas. Esto resulta en la disminución de aproximadamente el 60% de la concentración plasmática después de un periodo de 6 horas de hemodiálisis. El esquema de dosificación debe ajustarse para que el paciente reciba una dosis después de cada diálisis.

- Modificación de las indicaciones

Tratamiento de infecciones causadas por Virus Herpes Simple Tipo 1, Virus Herpes Simple Tipo 2 y Virus Varicela Zoster.

Pacientes Adultos

Herpes Labial: Virex® se encuentra indicado en el tratamiento de herpes labial. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex® es mayor si el tratamiento se inicia antes de 72 horas de la aparición de los síntomas. La decisión de que presentación escoger (200, 400 u 800) dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

Herpes Genital: Episodio inicial: Virex® se encuentra indicado en el tratamiento del episodio inicial de Herpes Genital en adultos inmunocompetentes. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex® es mayor si el tratamiento se inicia antes de 72 horas de la aparición de los síntomas. La decisión de que presentación escoger (200, 400 u 800) dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

Episodios Recurrentes: Virex® se encuentra indicado en el tratamiento de episodios recurrentes de Herpes Genital en adultos inmunocompetentes. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex® es mayor si el tratamiento se inicia antes de 72 horas de la aparición de los síntomas. La decisión de que presentación escoger (200, 400 u 800) dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

Terapia supresiva: Virex[®] se encuentra indicado como terapia de supresión crónica de episodios recurrentes de herpes genital en pacientes inmunocompetentes y en adultos infectados por el VIH.

No han sido establecidas la eficacia y seguridad de Virex[®] para la supresión del herpes genital después de 1 año en pacientes inmunocompetentes y más allá de los 6 meses en pacientes infectados por el VIH.

Reducción de la transmisión: Virex[®] se encuentra indicado para la reducción de la probabilidad de transmisión de herpes genital en adultos inmunocompetentes. No se ha establecido la eficacia de Virex[®] para la reducción de transmisión de herpes genital 12 meses después de cambiar de pareja. No se ha establecido la eficacia de Virex[®] para la reducción de transmisión del herpes genital en personas con múltiples parejas y parejas no heterosexuales. Las prácticas de relaciones sexuales seguras deben ser utilizadas con terapia de supresión.

Herpes Zoster: Virex[®] se encuentra indicado en el tratamiento de Herpes Zoster en adultos inmunocompetentes. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex[®] es mayor si el tratamiento se inicia antes de 72 horas de la aparición de los síntomas.

Pacientes Pediátricos

Virex[®] tabletas puede ser utilizado por pacientes pediátricos que puedan deglutir tabletas para el tratamiento de herpes labial, herpes genital inicial o recurrente y de Varicela. La decisión de que presentación escoger (200, 400 u 800) dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

Virex[®] Suspensión puede ser utilizado en niños mayores de 2 años en el tratamiento de infecciones por Virus herpes simple tipo I y tipo II y Virus Varicela Zoster, tales como herpes labial, herpes genital inicial o recurrente y Varicela.

Nuevas Contraindicaciones:

Virex[®] se encuentra contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad al Aciclovir o al Valaciclovir, o cualquier componente de la formula.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de uso:

Virex[®] tabletas 200, 400 y 800 mg y Suspensión están destinadas a administración oral exclusivamente. Falla renal, en algunos casos resultando en la muerte, se ha visto con el tratamiento con Aciclovir.

Insuficiencia Renal Aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en:

- Pacientes adultos mayores con o sin función renal reducida. Se debe tener precaución al administrar Virex a pacientes geriátricos y se recomienda reducir la dosis en pacientes con función renal alterada.
- Pacientes que reciben fármacos nefrotóxicos: Se debe tener precaución al administrar Virex® a pacientes que reciben fármacos potencialmente nefrotóxicos.
- Pacientes sin una adecuada hidratación: La precipitación de Aciclovir en los túbulos renales se puede producir cuando la solubilidad (2,5 mg / mL) se excede en el líquido intratubular. La hidratación adecuada debe mantenerse en todos los pacientes.

En caso de insuficiencia renal aguda y anuria, el paciente puede beneficiarse de la hemodiálisis hasta que la función renal es restaurada.

Síndrome de púrpura trombocitopénica trombótica/ Síndrome Hemolítico Urémico (SPTT / SHU)

En ensayos clínicos de Aciclovir se han reportado casos de SPTT / SHU en pacientes con SIDA avanzado, pacientes que recibieron trasplante alogénico de médula ósea y en pacientes que han recibido trasplante renal, algunos de estos casos resultaron en muerte. El tratamiento con Virex® debe interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas y alteraciones de pruebas de laboratorio compatibles con SPTT / SHU.

Advertencias que deben darse a los pacientes

Los pacientes deben ser instruidos a consultar su médico si presenta algún tipo de reacción adversa con el medicamento, si queda embarazada o planea estarlo y si van a dar lactancia a su hijo mientras se encuentra en tratamiento con Virex®.

Herpes Zoster: Se debe aconsejar al paciente iniciar tratamiento tan pronto como sea posible después del diagnóstico de Herpes Zoster, ya que no hay datos de inicio del tratamiento 72 horas después de la aparición del Rash.

Herpes Genital: Los pacientes deben ser informados de que Virex® no cura el herpes genital. No hay datos que evalúen si Virex® previene la transmisión a otros de la infección. Ya que el herpes genital, es una enfermedad de transmisión sexual.

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, así:

- **Modificación de la dosificación**
- **Modificación de las indicaciones**
- **Modificación de las contraindicaciones, advertencias y precauciones**
- **Inserto versión V 1.0 de 18/12/2014 para los productos Virex tabletas 200 mg –Virex 400 mg - Virex Z (800mg) e inserto V 1.0 de 17/12/2014 para Virex Suspensión**
- **Información para prescribir versión CCDS V 1.0 de 18/12/2014**

Nueva Dosificación

Tabla 1 Resumen: Pueden no estar todas las dosis recomendadas en todos los casos.

Herpes Oral	Primer episodio y recurrencias	Tabletas 200 mg 5 veces día por 5 días
		Tabletas 400 mg 3 veces día por 5 días ^a
		Ung. 5% 5 veces día por 4 días
		Suspensión 20mg/kg 5 veces día por 5 días**
Herpes Genital	Primer episodio	Tabletas 200 mg 5 veces día por 7-10 días
		Tabletas 400 mg 3 veces día por 7-10 días ^a
		Intravenoso 10mg/k/dosis 3 veces día 7-14 días ***
	Recurrente	Tabletas 400 mg 3 veces día por 5 días ^a
		Tabletas 800 mg 2 veces día por 5 días
	Supresión	Tabletas 400 mg 2 veces día
Queratoconjuntivitis Herpética (HSV)	Primer episodio y recurrencias	Tabletas 400 mg 5 veces día por 10 días
		Ungüento oftálmico 5 veces día por 14 días *
		Intravenoso 5 mg/k/dosis 3 veces día por 7-14 días ***
Herpes Neonatal		Intravenoso 20 mg/k/dosis 3 veces día por 14-21 días
Encefalitis Herpética		Intravenoso 10-15 mg/k/dosis 3 veces día por 14-21 días ****
Virus Varicela Zoster	Varicela	Tabletas 800 mg 5 veces día por 5-7 días ^b
		Suspensión 20mg/kg 4 veces día por 5 días** ^c
		Intravenoso 10 mg/k/dosis 3 veces día por 7 días ^d
	Herpes Zoster	Tabletas 800 mg 5 veces día por 7-10 días

** Dosis en niños mayores de 2 años. En niños mayores de 40 kilos se recomienda usar dosis de adultos. No administrar más de 800 mg/dosis.

*** En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa. Una vez instaurado el tratamiento se puede evaluar el cambio a vía oral tabletas 400 mg vía oral 5 veces al día para completar esquema en caso de requerirse.

**** Dosis en adultos. En neonatos se manejan los mismos esquemas que en herpes neonatal.

A. En pacientes inmunocomprometidos la dosis recomendada por vía oral son tabletas de 400mg 5 veces al día por 7-10 días.

B. En los casos de Varicela durante el embarazo, se puede considerar utilizar esta dosis únicamente durante los primeros 10 días después del contacto.

C. La terapia antiviral debe utilizarse únicamente en aquellos pacientes que tengan riesgo de presentar enfermedad severa.

D. En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa. Una vez instaurado el tratamiento se puede evaluar el cambio a vía oral tabletas 800 mg 5 veces al día para completar esquema en caso de requerirse.

El tratamiento debe iniciarse preferiblemente en las primeras 48 a 72 horas de aparición de los signos o síntomas (ardor, prurito, entre otros). La dosis y duración del tratamiento con Aciclovir varía según la enfermedad a tratar, los síntomas y el estado inmune del paciente. No se deben aplicar más de 800 mg por dosis.

Herpes oral:

La dosis recomendada de Virex® tabletas 200 mg para el tratamiento de herpes oral es de una tableta 5 veces al día por 5 días.

De Virex® tabletas 400 mg para el tratamiento del herpes oral es de una tableta tres veces al día por 5 días

La dosis recomendada de Virex® suspensión es de 20 mg/kg 5 veces día por 5 días, esta dosis es en niños mayores de 2 años. En niños mayores de 40 kilos se recomienda usar dosis de adultos. No administrar más de 800 mg/dosis.

Herpes genital: Episodio inicial: La dosis recomendada de Virex® tabletas 200 mg para el tratamiento de herpes genital primer episodio es de una tableta 5 veces al día por 7 - 10 días.

La dosis recomendada de Virex® tabletas 400 mg para el tratamiento de herpes genital primer episodio es de una tableta 3 veces al día por 7 – 10 días.

En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa.

Episodios recurrentes: La dosis recomendada de Virex® tabletas para el tratamiento del herpes genital recurrente es de 400 mg tres veces al día durante 5 días o 800mg dos veces al día por 5 días.

Terapia supresiva: La dosis recomendada de Virex® para terapia de supresión crónica de herpes genital recurrente es de 400 mg dos veces al día. Puede utilizarse hasta por 12 meses, después de este tiempo se recomienda revisar si debe continuarse el medicamento.

Queratoconjuntivitis Herpética: La primera línea para estas manifestaciones herpéticas es intravenoso. En caso de requerir tratamiento con tabletas se recomienda utilizar tabletas 400 mg 5 veces al día por 10 días.

Varicela primaria: En niños la terapia antiviral debe utilizarse únicamente en aquellos pacientes que tengan riesgo de presentar enfermedad severa. Se recomienda utilizar Virex® suspensión a dosis 20mg/k cuatro veces al día por 5 días. Dosis en niños mayores de 2 años. En niños mayores de 40 kilos se recomienda usar dosis de adultos. No administrar más de 800 mg/dosis.

En adultos se recomienda utilizar Virex® Z 800 mg 5 veces al día por 7 días.

En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa.

Herpes Zoster: La dosis recomendada de Virex® tabletas de 800 mg para el tratamiento de herpes zoster es de una tableta cinco veces al día durante 7 o 10 días según sea el caso. El tratamiento debe ser iniciado ante el primer signo o síntoma de herpes zoster y es más eficaz cuando se inicia dentro de las 48 primeras horas de la aparición de la erupción. En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa.

Pacientes con Insuficiencia Renal (Tabla 2) La dosis debe modificarse en los siguientes casos como esta descrito a continuación

Dosificación normal	Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	Ajuste de dosis	
		Dosis (mg)	Frecuencia intervalo o
200 mg 5 veces al día	>10	200	5 veces al día
	0-10	200	cada 12 horas
400 mg 3 veces al día	>10	400	3 veces al día
	0-10	200	Cada 12 horas
800 mg 5 veces al día	25-10	800	Cada 8 horas
	0-10	800	Cada 12 horas

Hemodiálisis: Durante la hemodiálisis, la vida media de Aciclovir después de la administración de Virex® es de aproximadamente 5 horas. Esto resulta en la disminución de aproximadamente el 60% de la concentración plasmática después de un periodo de 6 horas de hemodiálisis. El esquema de dosificación debe ajustarse para que el paciente reciba una dosis después de cada diálisis.

Nuevas Indicaciones

Tratamiento de infecciones causadas por Virus Herpes Simple Tipo 1, Virus Herpes Simple Tipo 2 y Virus Varicela Zoster.

Pacientes Adultos

Herpes Labial: Virex[®] se encuentra indicado en el tratamiento de herpes labial. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex[®] es mayor si el tratamiento se inicia antes de 72 horas de la aparición de los síntomas. La decisión de que presentación escoger (200, 400 u 800) dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

Herpes Genital: Episodio inicial: Virex[®] se encuentra indicado en el tratamiento del episodio inicial de Herpes Genital en adultos inmunocompetentes. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex[®] es mayor si el tratamiento se inicia antes de 72 horas de la aparición de los síntomas. La decisión de que presentación escoger (200, 400 u 800) dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

Episodios Recurrentes: Virex[®] se encuentra indicado en el tratamiento de episodios recurrentes de Herpes Genital en adultos inmunocompetentes. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex[®] es mayor si el tratamiento se inicia antes de 72 horas de la aparición de los síntomas. La decisión de que presentación escoger (200, 400 u 800) dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

Terapia supresiva: Virex[®] se encuentra indicado como terapia de supresión crónica de episodios recurrentes de herpes genital en pacientes inmunocompetentes y en adultos infectados por el VIH.

No han sido establecidas la eficacia y seguridad de Virex[®] para la supresión del herpes genital después de 1 año en pacientes inmunocompetentes y más allá de los 6 meses en pacientes infectados por el VIH.

Reducción de la transmisión: Virex[®] se encuentra indicado para la reducción de la probabilidad de transmisión de herpes genital en adultos inmunocompetentes. No se ha establecido La eficacia de Virex[®] para la reducción de transmisión de herpes genital 12 meses después de cambiar de pareja. No se ha establecido la eficacia de Virex[®] para la reducción de transmisión del herpes genital en personas con múltiples parejas y parejas no heterosexuales. Las prácticas de relaciones sexuales seguras deben ser utilizadas con terapia de supresión.

Herpes Zoster: Virex[®] se encuentra indicado en el tratamiento de Herpes Zoster en adultos inmunocompetentes. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex[®] es mayor si el tratamiento se inicia antes de 72 horas de la aparición de los síntomas.

Pacientes Pediátricos

Virex[®] tabletas puede ser utilizado por pacientes pediátricos que puedan deglutir tabletas para el tratamiento de herpes labial, herpes genital inicial o recurrente y de Varicela. La decisión de que presentación escoger (200, 400 u 800) dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

Virex[®] Suspensión puede ser utilizado en niños mayores de 2 años en el tratamiento de infecciones por Virus herpes simple tipo I y tipo II y Virus Varicela Zoster, tales como herpes labial, herpes genital inicial o recurrente y Varicela.

Nuevas Contraindicaciones:

Virex[®] se encuentra contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad al Aciclovir o al Valaciclovir, o cualquier componente de la formula.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de uso:

Virex[®] tabletas 200, 400 y 800 mg y Suspensión están destinadas a administración oral exclusivamente. Falla renal, en algunos casos resultando en la muerte, se ha visto con el tratamiento con Aciclovir.

Insuficiencia Renal Aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en:

- Pacientes adultos mayores con o sin función renal reducida. Se debe tener precaución al administrar Virex a pacientes geriátricos y se recomienda reducir la dosis en pacientes con función renal alterada.
- Pacientes que reciben fármacos nefrotóxicos: Se debe tener precaución al administrar Virex[®] a pacientes que reciben fármacos potencialmente nefrotóxicos.
- Pacientes sin una adecuada hidratación: La precipitación de Aciclovir en los túbulos renales se puede producir cuando la solubilidad (2,5 mg / mL) se excede en el líquido intratubular. La hidratación adecuada debe mantenerse en todos los pacientes.

En caso de insuficiencia renal aguda y anuria, el paciente puede beneficiarse de la hemodiálisis hasta que la función renal es restaurada.

Síndrome de púrpura trombocitopénica trombótica/ Síndrome Hemolítico Urémico (SPTT / SHU)

En ensayos clínicos de Aciclovir se han reportado casos de SPTT / SHU en pacientes con SIDA avanzado, pacientes que recibieron trasplante alogénico de médula ósea y en pacientes que han recibido trasplante renal, algunos de estos casos resultaron en muerte. El tratamiento con Virex® debe interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas y alteraciones de pruebas de laboratorio compatibles con SPTT / SHU.

Advertencias que deben darse a los pacientes

Los pacientes deben ser instruidos a consultar su médico si presenta algún tipo de reacción adversa con el medicamento, si queda embarazada o planea estarlo y si van a dar lactancia a su hijo mientras se encuentra en tratamiento con Virex®.

Herpes Zoster: Se debe aconsejar al paciente iniciar tratamiento tan pronto como sea posible después del diagnóstico de Herpes Zoster, ya que no hay datos de inicio del tratamiento 72 horas después de la aparición del Rash.

Herpes Genital: Los pacientes deben ser informados de que Virex® no cura el herpes genital. No hay datos que evalúen si Virex® previene la transmisión a otros de la infección. Ya que el herpes genital, es una enfermedad de transmisión sexual.

**3.1.9.10. VIREX UNGÜENTO
VIREX CREMA VAGINAL
VIREX® UNGÜENTO OFTÁLMICO ESTÉRIL
VIREX COVER LIPS**

Expediente : 219368 / 35787 / 32869 / 20010145
Radicado : 2014171695 / 2014171700 / 2014171707 / 2014171710
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Biogen Laboratorios de Colombia S.A.
Fabricante : Biogen Laboratorios de Colombia S.A.

Acta No. 03 de 2015

Página 370 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición:

Cada ungüento contiene 5 g de aciclovir base

Cada 100 g de crema vaginal contiene 5 g de aciclovir base

Cada 100 g contiene 3 g de aciclovir

Cada 100g de crema contiene 4 g de aciclovir

Forma farmacéutica:

Ungüento tópico: Virex Ungüento

Crema vaginal: Virex Crema Vaginal

Ungüento oftalmológico: Virex Ungüento Oftálmico Estéril

Crema tópica: Virex Cover Lips

Indicaciones de Virex Ungüento: Tratamiento del herpes simple genital en su fase inicial y del herpes simple mucocutáneo en pacientes inmunocomprometidos.

Indicaciones Virex Crema Vaginal: Tratamiento del herpes genital en su fase inicial y del herpes simple mucocutáneo, herpes zoster.

Indicaciones de Virex Ungüento Oftálmico Estéril: Tratamiento de la queratitis producida por el herpes simplex

Indicaciones de Virex Cover Lips: Tratamiento del herpes labial.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al aciclovir.

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 la dosificación
- Modificación de las indicaciones
- Modificación de las contraindicaciones, advertencias y precauciones
- Inserto versión V1.0 de Diciembre de 2014
- Información para prescribir versión V1.0 de Diciembre de 2014

Nuevas Dosificación

Posología

El tratamiento debe iniciarse preferiblemente en las primeras 48 a 72 horas de aparición de los signos o síntomas (ardor, prurito, entre otros). La dosis y duración del tratamiento

Acta No. 03 de 2015

Página 371 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

con Aciclovir varía según la enfermedad a tratar, los síntomas y el estado inmune del paciente.

Virex® Ungüento tópico 5% / Virex® Ungüento labial 5%.

Aplice suficiente cantidad para cubrir adecuadamente las lesiones de 5 a 6 veces al día por 4 a 7 días. La cantidad de dosis por aplicación varía según el área total de la lesión. Debería usarse una punta de guante o algún tipo de cobertura para el dedo para prevenir auto inoculación del medicamento a otros sitios corporales y transmisión de la infección a otras personas.

Virex® Crema Vaginal

Virex® crema vaginal es de aplicación vaginal y su presentación trae 10 monodosis de 6 gramos para un tratamiento de 10 días. Debe aplicarse una monodosis de 6 gramos en vagina cada día. No existe evidencia de un beneficio clínico importante. Sin embargo, se ha observado una percepción de mejoría por parte del paciente. Por lo cual se recomienda utilizar la terapia combinada con terapia sistémica oral o inyectable según sea el caso.

Virex® Ungüento oftálmico estéril

Ungüento oftálmico 5 veces día por 7 a 14 días. Únicamente Virex® ungüento oftálmico puede ser aplicado en el ojo. Debe advertirse a los pacientes quitarse los lentes de contacto antes de aplicar el medicamento. Así mismo debe informarse que puede aparecer ardor leve transitorio posterior a la aplicación.

Las presentaciones tópicas de Aciclovir tienen un efecto pequeño, pero estadísticamente significativo reduciendo la duración de las lesiones herpéticas. Por lo cual se recomienda utilizar la terapia combinada con terapia sistémica oral o inyectable según sea el caso. En el caso de Queratoconjuntivitis herpética se recomienda asociar a Aciclovir Tabletas 400 mg 5 veces día por 10 días o Aciclovir inyectable 5 mg/k/dosis 3 veces día por 7 a 14 días. Los niveles en plasma de Aciclovir en 8 pacientes con función renal normal se encontró entre 0.01 – 0.28 mcg/mL y de 0.01 – 0.78 mcg/mL en un paciente con falla renal. La excreción de Aciclovir en orina se encontró entre 0.02 a 9.4% de la dosis diaria. Por tanto, la absorción sistémica de Aciclovir después de aplicación tópica es mínima. Por tanto no se requiere un cambio en la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

Nuevas Indicaciones

Tratamiento de infecciones causadas por Virus Herpes Simple Tipo 1, Virus Herpes Simple Tipo 2 mucocutáneo. Lesiones cutáneas virus herpes zoster.

Pacientes Adultos

Herpes Labial: Virex[®] se encuentra indicado en el tratamiento de herpes labial. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex[®] ha demostrado una disminución de 0.5 días en la duración de las lesiones, sin embargo no existe evidencia de un beneficio clínico importante. Sin embargo, se ha observado una percepción de mejoría por parte del paciente. Por lo cual se recomienda utilizar la terapia combinada con terapia sistémica oral o inyectable según sea el caso.

Herpes Genital: Virex[®] se encuentra indicado en el tratamiento de herpes genital. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex[®] ha demostrado una disminución de 0.5 días en la duración de las lesiones, sin embargo no existe evidencia de un beneficio clínico importante. Sin embargo, se ha observado una percepción de mejoría por parte del paciente. Por lo cual se recomienda utilizar la terapia combinada con terapia sistémica oral o inyectable según sea el caso.

Reducción de la transmisión: No se ha observado eficacia de Virex[®] tópico para la reducción de transmisión de herpes genital 12 meses después de cambiar de pareja. No se ha observado eficacia de Virex[®] para la reducción de transmisión del herpes genital en personas con múltiples parejas y parejas no heterosexuales. Las prácticas de relaciones sexuales seguras deben ser utilizadas con terapia de supresión

Las presentaciones tópicas tienen acción tópica por tanto se encuentran indicadas únicamente en infecciones herpéticas mucocutaneas.

Herpes Zoster: Virex[®] puede ser utilizado en las lesiones cutáneas del herpes zoster. Sin embargo no existe evidencia de un beneficio clínico importante.

Pacientes Pediátricos

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida

Nuevas Contraindicaciones: Virex[®] se encuentra contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad al Aciclovir o a cualquier componente de la formula.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Virex[®] debe utilizarse únicamente en uso mucocutaneo, no debe ser ingerido. Únicamente Virex[®] ungüento oftálmico puede ser aplicado en el ojo. Debe advertirse a los pacientes quitarse los lentes de contacto antes de aplicar el medicamento. Así mismo debe informarse que puede aparecer ardor leve transitorio posterior a la aplicación.

Insuficiencia Renal Aguda

No se requiere ajustar las dosis de Aciclovir tópico en pacientes con insuficiencia renal.

4.4.2 Síndrome de púrpura trombocitopénica trombótica/ Síndrome Hemolítico Urémico (SPTT / SHU)

En ensayos clínicos de Aciclovir se han reportado casos de SPTT / SHU en pacientes con SIDA avanzado, pacientes que recibieron trasplante alogénico de médula ósea y en pacientes que han recibido trasplante renal, algunos de estos casos resultaron en muerte. El tratamiento con Virex[®] debe interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas y alteraciones de pruebas de laboratorio compatibles con SPTT / SHU.

Advertencias que deben darse a los pacientes

Los pacientes deben ser instruidos a consultar su médico si presenta algún tipo de reacción adversa con el medicamento, si queda embarazada o planea estarlo y si van a dar lactancia a su hijo mientras se encuentra en tratamiento con Virex[®].

Herpes Genital: Los pacientes deben ser informados de que Virex[®] no cura el herpes genital. No hay datos que evalúen si Virex[®] previene la transmisión a otros de la infección. Ya que el herpes genital, es una enfermedad de transmisión sexual.

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, así:

- **Modificación de la dosificación**
- **Modificación de las indicaciones**
- **Modificación de las contraindicaciones, advertencias y precauciones**
- **Inserto versión V1.0 de Diciembre de 2014**
- **Información para prescribir versión V1.0 de Diciembre de 2014**

Nuevas Dosificación

Posología

El tratamiento debe iniciarse preferiblemente en las primeras 48 a 72 horas de aparición de los signos o síntomas (ardor, prurito, entre otros). La dosis y duración del tratamiento con Aciclovir varía según la enfermedad a tratar, los síntomas y el estado inmune del paciente.

Virex[®] Ungüento tópico 5% / Virex[®] Ungüento labial 5%.

Aplice suficiente cantidad para cubrir adecuadamente las lesiones de 5 a 6 veces al día por 4 a 7 días. La cantidad de dosis por aplicación varía según el área total

de la lesión. Debería usarse una punta de guante o algún tipo de cobertura para el dedo para prevenir auto inoculación del medicamento a otros sitios corporales y transmisión de la infección a otras personas.

Virex® Crema Vaginal

Virex® crema vaginal es de aplicación vaginal y su presentación trae 10 monodosis de 6 gramos para un tratamiento de 10 días. Debe aplicarse una monodosis de 6 gramos en vagina cada día. No existe evidencia de un beneficio clínico importante. Sin embargo, se ha observado una percepción de mejoría por parte del paciente. Por lo cual se recomienda utilizar la terapia combinada con terapia sistémica oral o inyectable según sea el caso.

Virex® Ungüento oftálmico estéril

Ungüento oftálmico 5 veces día por 7 a 14 días. Únicamente Virex® ungüento oftálmico puede ser aplicado en el ojo. Debe advertirse a los pacientes quitarse los lentes de contacto antes de aplicar el medicamento. Así mismo debe informarse que puede aparecer ardor leve transitorio posterior a la aplicación.

Las presentaciones tópicas de Aciclovir tienen un efecto pequeño, pero estadísticamente significativo reduciendo la duración de las lesiones herpéticas. Por lo cual se recomienda utilizar la terapia combinada con terapia sistémica oral o inyectable según sea el caso. En el caso de Queratoconjuntivitis herpética se recomienda asociar a Aciclovir Tabletas 400 mg 5 veces día por 10 días o Aciclovir inyectable 5 mg/kg/dosis 3 veces día por 7 a 14 días. Los niveles en plasma de Aciclovir en 8 pacientes con función renal normal se encontró entre 0.01 – 0.28 mcg/mL y de 0.01 – 0.78 mcg/mL en un paciente con falla renal. La excreción de Aciclovir en orina se encontró entre 0.02 a 9.4% de la dosis diaria. Por tanto, la absorción sistémica de Aciclovir después de aplicación tópica es mínima. Por tanto no se requiere un cambio en la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

Nuevas Indicaciones

Tratamiento de infecciones causadas por Virus Herpes Simple Tipo 1, Virus Herpes Simple Tipo 2 mucocutáneo. Lesiones cutáneas virus herpes zoster.

Pacientes Adultos

Herpes Labial: Virex® se encuentra indicado en el tratamiento de herpes labial. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex® ha demostrado una disminución de 0.5 días en la duración de las lesiones, sin embargo no existe evidencia de un beneficio clínico importante. Sin embargo, se ha observado una

percepción de mejoría por parte del paciente. Por lo cual se recomienda utilizar la terapia combinada con terapia sistémica oral o inyectable según sea el caso.

Herpes Genital: Virex® se encuentra indicado en el tratamiento de herpes genital. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex® ha demostrado una disminución de 0.5 días en la duración de las lesiones, sin embargo no existe evidencia de un beneficio clínico importante. Sin embargo, se ha observado una percepción de mejoría por parte del paciente. Por lo cual se recomienda utilizar la terapia combinada con terapia sistémica oral o inyectable según sea el caso.

Reducción de la transmisión: No se ha observado eficacia de Virex® tópico para la reducción de transmisión de herpes genital 12 meses después de cambiar de pareja. No se ha observado eficacia de Virex® para la reducción de transmisión del herpes genital en personas con múltiples parejas y parejas no heterosexuales. Las prácticas de relaciones sexuales seguras deben ser utilizadas con terapia de supresión

Las presentaciones tópicas tienen acción tópica por tanto se encuentran indicadas únicamente en infecciones herpéticas mucocutaneas.

Herpes Zoster: Virex® puede ser utilizado en las lesiones cutáneas del herpes zoster. Sin embargo no existe evidencia de un beneficio clínico importante.

Pacientes Pediátricos

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida

Nuevas Contraindicaciones: Virex® se encuentra contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad al Aciclovir o a cualquier componente de la formula.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Virex® debe utilizarse únicamente en uso mucocutaneo, no debe ser ingerido. Únicamente Virex® ungüento oftálmico puede ser aplicado en el ojo. Debe advertirse a los pacientes quitarse los lentes de contacto antes de aplicar el medicamento. Así mismo debe informarse que puede aparecer ardor leve transitorio posterior a la aplicación.

Insuficiencia Renal Aguda

No se requiere ajustar las dosis de Aciclovir tópico en pacientes con insuficiencia renal. 4.4.2 Síndrome de púrpura trombocitopénica trombótica/ Síndrome Hemolítico Urémico (SPTT / SHU)

En ensayos clínicos de Aciclovir se han reportado casos de SPTT / SHU en pacientes con SIDA avanzado, pacientes que recibieron trasplante alogénico de médula ósea y en pacientes que han recibido trasplante renal, algunos de estos casos resultaron en muerte. El tratamiento con Virex® debe interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas y alteraciones de pruebas de laboratorio compatibles con SPTT / SHU.

Advertencias que deben darse a los pacientes

Los pacientes deben ser instruidos a consultar su médico si presenta algún tipo de reacción adversa con el medicamento, si queda embarazada o planea estarlo y si van a dar lactancia a su hijo mientras se encuentra en tratamiento con Virex®.

Herpes Genital: Los pacientes deben ser informados de que Virex® no cura el herpes genital. No hay datos que evalúen si Virex® previene la transmisión a otros de la infección. Ya que el herpes genital, es una enfermedad de transmisión sexual.

3.1.9.11 VALDOXAN® 25 mg

Expediente : 20014920
Radicado : 2014164592
Fecha : 12/12/2014
Interesado : Laboratorios Biopas S.A
Fabricante : Les Laboratories Servier Industrie

Composición: Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de agomelatina

Indicaciones: Tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Insuficiencia hepática (es decir, cirrosis o enfermedad hepática activa). Uso concomitante de inhibidores potentes del cyo1a2. (fluvoxamina, ciprofloxacino).

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 la Posología y forma de administración
- Modificación de las advertencias y precauciones
- Interacciones con otros medicamentos y formas de interacción
- Propiedades farmacodinamias
- Inserto versión 09.2014
- Información para prescribir versión 09.2014

Nueva Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de 25 mg una vez al día por vía oral antes de acostarse.

Al cabo de dos semanas de tratamiento, si no hay una mejoría de los síntomas, la dosis se puede aumentar hasta 50 mg una vez al día, es decir 2 comprimidos de 25 mg que se tomarán juntos antes de acostarse.

La decisión de aumentar la dosis debe valorarse teniendo en cuenta un mayor riesgo de elevación de transaminasas. Cualquier aumento de dosis a 50 mg debe realizarse tras una evaluación individual del beneficio/riesgo para cada paciente y con un estricto seguimiento de las pruebas de función hepática.

Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. El tratamiento no se debe iniciar si los valores de transaminasas superan en 3 veces el límite superior de la normalidad. Durante el tratamiento se deben monitorizar las transaminasas periódicamente tras aproximadamente tres semanas, seis semanas (final de la fase aguda), doce semanas y veinticuatro semanas (final de la fase de mantenimiento) y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. El tratamiento se debe interrumpir si los valores de transaminasas superan en 3 veces el límite superior de la normalidad.

Cuando se aumente la dosis, se deben realizar otra vez pruebas de función hepática con la misma periodicidad que al inicio del tratamiento.

Duración del tratamiento

Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo de tiempo suficiente, al menos 6 meses, para asegurar que estén libres de síntomas.

Cambio de tratamiento de antidepresivos ISRS / IRSN a agomelatina

Los pacientes pueden experimentar síntomas de retirada tras la interrupción de un antidepresivo ISRS / IRSN.

Se debe consultar la Ficha Técnica del ISRS / IRSN, para saber cómo retirar el tratamiento y evitar estos síntomas. El tratamiento con Agomelatina puede iniciarse inmediatamente mientras se reduce paulatinamente la dosis de un ISRS / IRSN.

Interrupción del tratamiento

No es necesaria una disminución progresiva de la dosis cuando se interrumpe el tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Se ha demostrado la eficacia y seguridad de agomelatina (25 a 50 mg/día) en pacientes deprimidos de edad avanzada (< 75 años). No se han documentado efectos en pacientes ≥ 75 años. Por tanto, agomelatina no debe utilizarse en pacientes de este grupo de edad. No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No se ha observado una modificación relevante en los parámetros farmacocinéticos de agomelatina en pacientes con insuficiencia renal grave. Sin embargo, sólo se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso de Valdoxan en pacientes con depresión con insuficiencia renal grave o moderada que presentan episodios de depresión mayor. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se prescriba Valdoxan a estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Valdoxan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Valdoxan en niños desde 2 años en adelante para el tratamiento de episodios de depresión mayor. No se dispone de datos.

No existe una recomendación de uso específica para Valdoxan en niños desde el nacimiento hasta los 2 años para el tratamiento de episodios de depresión mayor.

Forma de administración

Para vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película de Valdoxan se pueden tomar con o sin alimentos.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Control de la función hepática

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática (se notificaron, excepcionalmente, en pacientes con factores de riesgo hepático, un número reducido de casos con desenlace mortal o trasplante de hígado), aumentos de las enzimas hepáticas que sobrepasaban en 10 veces el rango superior normal, hepatitis e ictericia en pacientes tratados con Valdoxan en el periodo post-comercialización. La mayoría de ellos aparecieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de afectación del hígado es predominantemente hepatocelular con valores de transaminasas séricas que generalmente vuelven a valores normales cuando se interrumpe el tratamiento con Valdoxan.

Se debe tener precaución antes de iniciar el tratamiento y se debe realizar un estrecho seguimiento durante el periodo de tratamiento en todos los pacientes, especialmente si hay factores de riesgo de daño hepático o uso concomitante de medicamentos asociados con riesgo de daño hepático.

- Antes de iniciar el tratamiento

El tratamiento con Valdoxan se debe prescribir únicamente tras una evaluación minuciosa del balance beneficio y riesgo en pacientes con factores de riesgo de daño hepático, por ejemplo, obesidad / sobrepeso / esteatosis hepática no alcohólica, diabetes, consumo considerable de alcohol y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes asociados con riesgo de daño hepático.

La analítica de función hepática basal debe realizarse en todos los pacientes y el tratamiento no debe iniciarse en pacientes con valores basales de ALT y/o AST > 3 veces el límite superior de la normalidad. Se debe tener precaución cuando se administre Valdoxan a pacientes con las transaminasas elevadas antes del tratamiento (> al límite superior del rango normal y ≤ 3 veces el límite superior del rango normal).

• *Frecuencia de las pruebas de función hepática*

- antes de iniciar el tratamiento
- y después:
 - tras aproximadamente 3 semanas,
 - tras aproximadamente 6 semanas (final de la fase aguda),
 - tras aproximadamente 12 y 24 semanas (final de la fase de mantenimiento)
 - y posteriormente cuando esté clínicamente indicado.
- Cuando se aumente la dosis, se deben realizar otra vez pruebas de función hepática con la misma periodicidad que al inicio del tratamiento.

Cualquier paciente que presente un aumento de las transaminasas séricas debe repetir las pruebas de la función hepática en las siguientes 48 horas.

- Durante el periodo de tratamiento

El tratamiento con Valdoxan se debe interrumpir inmediatamente si:

- el paciente desarrolla signos o síntomas de un posible daño hepático (tales como orina oscura, heces de color claro, piel/ojos amarillos, dolor en la parte superior derecha del vientre, fatiga repentina inexplicable y prolongada).
- el aumento de las transaminasas séricas supera en 3 veces el límite superior de la normalidad.

Tras la interrupción del tratamiento con Valdoxan las pruebas de la función hepática se deben repetir hasta que las transaminasas séricas vuelvan al valor normal.

Uso en población pediátrica

Valdoxan no está recomendado en el tratamiento de la depresión en pacientes menores de 18 años de edad debido a que en este grupo de edad no se ha establecido la seguridad y eficacia de Valdoxan. En ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con otros antidepresivos, se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo.

Pacientes de edad avanzada

No se han documentado efectos de agomelatina en pacientes ≥ 75 años, por tanto agomelatina no debe ser utilizada por pacientes de este grupo de edad.

Uso en pacientes de edad avanzada con demencia

Valdoxan no debe utilizarse para el tratamiento de episodios depresivos mayores en pacientes de edad avanzada con demencia debido a que no se han establecido la seguridad y eficacia de Valdoxan en estos pacientes.

Trastorno bipolar/manía/hipomanía

Valdoxan se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, manía o hipomanía y se suspenderá el tratamiento si el paciente desarrolla síntomas maníacos.

Suicidio/pensamientos suicidas

La depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe realizar un cuidadoso seguimiento de los pacientes hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica

general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de episodios relacionados con suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de pensamientos suicidas antes del comienzo del tratamiento, tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida cuando se administraban antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

Se debe realizar una cuidadosa supervisión de los pacientes y, en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales del comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si aparecen estos síntomas.

Asociación con inhibidores del CYP1A2

Debe tenerse precaución al prescribir Valdoxan con inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. propranolol, enoxacino), ya que puede producirse un aumento de la exposición a agomelatina.

Intolerancia a lactosa

Valdoxan contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibles interacciones que afectan a la agomelatina

La agomelatina se metaboliza principalmente por el citocromo P450 1A2 (CYP1A2) (90%) y por el CYP2C9/19 (10%). Los medicamentos que interaccionan con estas isoenzimas pueden disminuir o aumentar la biodisponibilidad de la agomelatina.

La fluvoxamina, un potente inhibidor del CYP1A2 e inhibidor moderado del CYP2C9, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina produciendo que aumente 60 veces (rango 12-412) la exposición a agomelatina. En consecuencia está

contraindicada la administración de Valdoxan junto con inhibidores potentes del CYP1A2 (ej. fluvoxamina, ciprofloxacino).

La asociación de agomelatina con estrógenos (inhibidores moderados del CYP1A2) produce que aumente varias veces la exposición a agomelatina. Aunque no se observó ningún indicio específico de seguridad en los 800 pacientes tratados con agomelatina en asociación con estrógenos, debe tenerse precaución al prescribir agomelatina junto con otros inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. propranolol, enoxacino) hasta que se adquiera más experiencia.

La rifampicina, un inductor de los tres citocromos implicados en el metabolismo de la agomelatina puede disminuir la biodisponibilidad de la agomelatina.

Fumar induce al CYP1A2 y se ha demostrado que disminuye la biodisponibilidad de la agomelatina, especialmente en fumadores severos (≥ 15 cigarrillos/día).

Posibilidad de que agomelatina afecte a otros medicamentos

La agomelatina no induce los isoenzimas del CYP450 *in vivo*. La agomelatina no inhibe ni CYP1A2 *in vivo* ni el otro CYP450 *in vitro*. Por tanto, la agomelatina no modificará la exposición a los medicamentos metabolizados por el CYP 450.

Medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas

La agomelatina no modifica la concentración libre de medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas ni *viceversa*.

Otros medicamentos

En ensayos clínicos de fase I no se encontró evidencia de interacción farmacocinética ó farmacodinámica con medicamentos que podrían ser prescritos de forma concomitante con Valdoxan en la población diana: benzodiazepinas, litio, paroxetina, fluconazol y teofilina.

Alcohol

No es aconsejable la combinación de Valdoxan y alcohol.

Tratamiento electroconvulsivante (TEC)

No hay experiencia sobre la utilización conjunta de agomelatina y tratamiento electroconvulsivante. Los estudios en animales no muestran propiedades proconvulsivantes. Así pues, parece poco probable que se deriven secuelas clínicas de la utilización de tratamiento electroconvulsivante durante la administración de Valdoxan.

Población pediátrica

Acta No. 03 de 2015

Página 383 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

- Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos, otros antidepresivos, código ATC: N06AX22

Mecanismo de acción

La agomelatina es un agonista melatoninérgico (receptores MT₁ y MT₂) y un antagonista de 5-HT_{2C}. En los estudios de unión se señala que la agomelatina carece de efectos sobre la captación de monoaminas y no posee afinidad por los receptores adrenérgicos α o β , histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos y benzodiazepínicos.

La agomelatina resincroniza los ritmos circadianos en modelos animales de alteración del ritmo circadiano.

La agomelatina aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, específicamente en la corteza frontal, y no tiene influencia en los niveles extracelulares de serotonina.

Efectos farmacodinámicos

La agomelatina ha mostrado que ejerce un efecto antidepresivo en modelos animales de depresión (prueba de la indefensión aprendida, prueba de la desesperanza, estrés crónico leve) así como en modelos con desincronización del ritmo circadiano o relacionados con el estrés y la ansiedad.

En humanos, Valdoxan tiene efectos positivos sobre el cambio de fase; induce un adelanto de la fase del sueño, una disminución de la temperatura corporal y liberación de melatonina.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de Valdoxan en los episodios de depresión mayor se han estudiado en un programa clínico en el que se incluyeron 7.900 pacientes tratados con Valdoxan.

Se han realizado diez ensayos clínicos controlados con placebo para evaluar la eficacia a corto plazo de Valdoxan en el trastorno depresivo mayor en adultos, con dosis fijas y/o ajuste ascendente de la dosis. Al final del tratamiento (más de 6 ó 8 semanas), se observó una eficacia significativa de 25-50 mg de agomelatina en 6 de los diez estudios a corto

Acta No. 03 de 2015

Página 384 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

plazo doble ciego y controlados con placebo. La variable principal fue el cambio en la puntuación de la escala HAMD-17 en relación al valor basal. La agomelatina no se diferenció del placebo en dos estudios en los que el control activo paroxetina o fluoxetina, mostraron sensibilidad en el ensayo. Agomelatina no fue comparada directamente con paroxetina y fluoxetina ya que estos comparadores fueron añadidos para asegurar la sensibilidad de los estudios. En otros dos estudios, no fue posible extraer ninguna conclusión ya que los controles activos, paroxetina o fluoxetina, no se diferenciaron del placebo. Sin embargo, en estos estudios no estaba permitido aumentar la dosis inicial de agomelatina, paroxetina o fluoxetina incluso si la respuesta no era adecuada.

Se observó también eficacia en pacientes con depresión más intensa (HAM-D basal ≥ 25) en todos los estudios positivos controlados con placebo.

Las tasas de respuesta resultaron estadísticamente significativamente mayores con Valdoxan en comparación con placebo.

Se ha demostrado superioridad (2 estudios) y no-inferioridad (4 estudios) en seis de siete ensayos de eficacia en poblaciones heterogéneas de pacientes adultos deprimidos versus ISRS/IRSN (sertralina, escitalopram, fluoxetina, venlafaxina o duloxetina). La eficacia antidepresiva se evaluó como variable principal o secundaria utilizando la escala HAMD-17.

El mantenimiento de la eficacia antidepresiva se demostró en un estudio de prevención de recaídas. Los pacientes que respondían a un tratamiento agudo de 8/10 semanas con 25-50 mg de Valdoxan una vez al día fueron aleatorizados en abierto para recibir bien 25-50 mg de Valdoxan una vez al día o placebo durante otros 6 meses. La pauta de 25-50 mg de Valdoxan una vez al día demostró una superioridad estadísticamente significativa en comparación con el placebo ($p=0,0001$), para la variable principal, la prevención de recaídas de la depresión, medida como tiempo hasta la recaída. La incidencia de recaídas durante el periodo de seguimiento doble ciego de 6 meses de duración fue del 22% y 47% para Valdoxan y placebo, respectivamente.

Valdoxan no altera la atención diurna ni la memoria en voluntarios sanos. En pacientes con depresión, el tratamiento con 25 mg de Valdoxan aumentó la fase lenta del sueño sin modificar la cantidad de sueño REM (Rapid Eye Movement) o la fase de latencia del sueño REM. Valdoxan 25 mg indujo también una disminución del tiempo hasta la conciliación del sueño y un adelanto en la observación de la frecuencia cardiaca mínima. Desde la primera semana del tratamiento, la conciliación del sueño y la calidad del sueño mejoraron significativamente sin embotamiento diurno según evaluaron los propios pacientes.

En un estudio comparativo y específico sobre disfunción sexual con pacientes con depresión que habían remitido, hubo una tendencia numérica (no estadísticamente significativa) hacia una menor aparición de síntomas de disfunción sexual con Valdoxan que con venlafaxina en la escala “Sex Effects” (SEXFX) para las puntuaciones del deseo y el orgasmo.

El análisis conjunto de estudios utilizando la Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX) mostró que Valdoxan no estaba asociado con disfunción sexual. En voluntarios sanos Valdoxan mantuvo inalterada la función sexual en comparación con paroxetina.

Valdoxan no presentó efectos sobre la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea en los ensayos clínicos.

En un estudio diseñado para evaluar los síntomas de retirada, a través de la lista de comprobación de signos y síntomas surgidos durante la retirada del tratamiento (DESS, “Discontinuation Emergent Signs and Symptoms”) en pacientes deprimidos que habían remitido, Valdoxan no indujo ningún síndrome de retirada tras la interrupción brusca del tratamiento.

Valdoxan no tiene potencial de adicción según se ha medido en estudios con voluntarios sanos en una escala analógica visual específica o por la lista de comprobación de 49 puntos de la “Addiction Research Center Inventory” (ARCI).

Un estudio controlado con placebo de 8 semanas con agomelatina 25-50 mg/día en pacientes deprimidos de edad avanzada (≥ 65 años, N=222, de los cuales 151 tratados con agomelatina) demostró una diferencia estadísticamente significativa de 2.67 puntos en la puntuación total de la escala HAM-D, la variable principal. El análisis de los resultados mostró que la tasa de respondedores fue favorable a agomelatina. No se observó mejoría en pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años, N=69, de los cuales 48 tratados con agomelatina). La tolerancia a agomelatina en pacientes de edad avanzada fue comparable a la observada en los adultos más jóvenes.

Se ha realizado un estudio específico, controlado, de 3 semanas de duración en pacientes con episodios de depresión mayor y que no habían mejorado suficientemente tras el tratamiento con paroxetina (un ISRS) o venlafaxina (un IRSN). Cuando se cambió el tratamiento de estos antidepresivos a agomelatina, aparecieron síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento del ISRS o IRSN, indistintamente tras una interrupción brusca o gradual del tratamiento previo. Estos síntomas de retirada se pueden confundir con una falta de eficacia de agomelatina al inicio del tratamiento.

El porcentaje de pacientes con al menos un síntoma de retirada una semana después de la interrupción del tratamiento con ISRS / IRSN, fue menor en el grupo de disminución progresiva a largo plazo (retirada gradual de los ISRS / IRSN previos en 2 semanas) que en el grupo de disminución progresiva a corto plazo (retirada gradual de los ISRS / IRSN previos en 1 semana) y que en el grupo de sustitución brusca (retirada brusca): 56,1 %, 62,6% y 79,8% respectivamente.

Población Pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Valdoxan en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de episodios de depresión mayor.

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, así:

- **Modificación de la Posología y forma de administración**
- **Modificación de las advertencias y precauciones**
- **Interacciones con otros medicamentos y formas de interacción**
- **Propiedades farmacodinamias**
- **Inserto versión 09.2014**
- **Información para prescribir versión 09.2014**

Nueva Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de 25 mg una vez al día por vía oral antes de acostarse.

Al cabo de dos semanas de tratamiento, si no hay una mejoría de los síntomas, la dosis se puede aumentar hasta 50 mg una vez al día, es decir 2 comprimidos de 25 mg que se tomarán juntos antes de acostarse.

La decisión de aumentar la dosis debe valorarse teniendo en cuenta un mayor riesgo de elevación de transaminasas. Cualquier aumento de dosis a 50 mg debe realizarse tras una evaluación individual del beneficio/riesgo para cada paciente y con un estricto seguimiento de las pruebas de función hepática.

Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. El tratamiento no se debe iniciar si los valores de transaminasas superan en 3 veces el límite superior de la normalidad. Durante el tratamiento se deben monitorizar las transaminasas periódicamente tras

aproximadamente tres semanas, seis semanas (final de la fase aguda), doce semanas y veinticuatro semanas (final de la fase de mantenimiento) y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. El tratamiento se debe interrumpir si los valores de transaminasas superan en 3 veces el límite superior de la normalidad.

Cuando se aumente la dosis, se deben realizar otra vez pruebas de función hepática con la misma periodicidad que al inicio del tratamiento.

Duración del tratamiento

Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo de tiempo suficiente, al menos 6 meses, para asegurar que estén libres de síntomas.

Cambio de tratamiento de antidepresivos ISRS / IRSN a agomelatina

Los pacientes pueden experimentar síntomas de retirada tras la interrupción de un antidepresivo ISRS / IRSN.

Se debe consultar la Ficha Técnica del ISRS / IRSN, para saber cómo retirar el tratamiento y evitar estos síntomas. El tratamiento con Agomelatina puede iniciarse inmediatamente mientras se reduce paulatinamente la dosis de un ISRS / IRSN.

Interrupción del tratamiento

No es necesaria una disminución progresiva de la dosis cuando se interrumpe el tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Se ha demostrado la eficacia y seguridad de agomelatina (25 a 50 mg/día) en pacientes deprimidos de edad avanzada (< 75 años). No se han documentado efectos en pacientes ≥ 75 años. Por tanto, agomelatina no debe utilizarse en pacientes de este grupo de edad. No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No se ha observado una modificación relevante en los parámetros farmacocinéticos de agomelatina en pacientes con insuficiencia renal grave. Sin embargo, sólo se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso de Valdoxan en pacientes con depresión con insuficiencia renal grave o moderada que presentan

episodios de depresión mayor. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se prescriba Valdoxan a estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Valdoxan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Valdoxan en niños desde 2 años en adelante para el tratamiento de episodios de depresión mayor. No se dispone de datos.

No existe una recomendación de uso específica para Valdoxan en niños desde el nacimiento hasta los 2 años para el tratamiento de episodios de depresión mayor.

Forma de administración

Para vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película de Valdoxan se pueden tomar con o sin alimentos.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Control de la función hepática

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática (se notificaron, excepcionalmente, en pacientes con factores de riesgo hepático, un número reducido de casos con desenlace mortal o trasplante de hígado), aumentos de las enzimas hepáticas que sobrepasaban en 10 veces el rango superior normal, hepatitis e ictericia en pacientes tratados con Valdoxan en el periodo post-comercialización. La mayoría de ellos aparecieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de afectación del hígado es predominantemente hepatocelular con valores de transaminasas séricas que generalmente vuelven a valores normales cuando se interrumpe el tratamiento con Valdoxan.

Se debe tener precaución antes de iniciar el tratamiento y se debe realizar un estrecho seguimiento durante el periodo de tratamiento en todos los pacientes, especialmente si hay factores de riesgo de daño hepático o uso concomitante de medicamentos asociados con riesgo de daño hepático.

- Antes de iniciar el tratamiento

El tratamiento con Valdoxan se debe prescribir únicamente tras una evaluación minuciosa del balance beneficio y riesgo en pacientes con factores de riesgo de daño hepático, por ejemplo, obesidad / sobrepeso / esteatosis hepática no

alcohólica, diabetes, consumo considerable de alcohol y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes asociados con riesgo de daño hepático.

La analítica de función hepática basal debe realizarse en todos los pacientes y el tratamiento no debe iniciarse en pacientes con valores basales de ALT y/o AST > 3 veces el límite superior de la normalidad. Se debe tener precaución cuando se administre Valdoxan a pacientes con las transaminasas elevadas antes del tratamiento (> al límite superior del rango normal y ≤ 3 veces el límite superior del rango normal).

- **Frecuencia de las pruebas de función hepática**
 - antes de iniciar el tratamiento
 - y después:
 - tras aproximadamente 3 semanas,
 - tras aproximadamente 6 semanas (final de la fase aguda),
 - tras aproximadamente 12 y 24 semanas (final de la fase de mantenimiento)
 - y posteriormente cuando esté clínicamente indicado.
 - Cuando se aumente la dosis, se deben realizar otra vez pruebas de función hepática con la misma periodicidad que al inicio del tratamiento.

Cualquier paciente que presente un aumento de las transaminasas séricas debe repetir las pruebas de la función hepática en las siguientes 48 horas.

- Durante el periodo de tratamiento

El tratamiento con Valdoxan se debe interrumpir inmediatamente si:

- el paciente desarrolla signos o síntomas de un posible daño hepático (tales como orina oscura, heces de color claro, piel/ojos amarillos, dolor en la parte superior derecha del vientre, fatiga repentina inexplicable y prolongada).
- el aumento de las transaminasas séricas supera en 3 veces el límite superior de la normalidad.

Tras la interrupción del tratamiento con Valdoxan las pruebas de la función hepática se deben repetir hasta que las transaminasas séricas vuelvan al valor normal.

Uso en población pediátrica

Valdoxan no está recomendado en el tratamiento de la depresión en pacientes menores de 18 años de edad debido a que en este grupo de edad no se ha establecido la seguridad y eficacia de Valdoxan. En ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con otros antidepresivos, se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos

suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo.

Pacientes de edad avanzada

No se han documentado efectos de agomelatina en pacientes ≥ 75 años, por tanto agomelatina no debe ser utilizada por pacientes de este grupo de edad.

Uso en pacientes de edad avanzada con demencia

Valdoxan no debe utilizarse para el tratamiento de episodios depresivos mayores en pacientes de edad avanzada con demencia debido a que no se han establecido la seguridad y eficacia de Valdoxan en estos pacientes.

Trastorno bipolar/manía/hipomanía

Valdoxan se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, manía o hipomanía y se suspenderá el tratamiento si el paciente desarrolla síntomas maniacos.

Suicidio/pensamientos suicidas

La depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe realizar un cuidadoso seguimiento de los pacientes hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de episodios relacionados con suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de pensamientos suicidas antes del comienzo del tratamiento, tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida cuando se administraban antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

Se debe realizar una cuidadosa supervisión de los pacientes y, en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o

pensamientos suicidas y cambios inusuales del comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si aparecen estos síntomas.

Asociación con inhibidores del CYP1A2

Debe tenerse precaución al prescribir Valdoxan con inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. propranolol, enoxacino), ya que puede producirse un aumento de la exposición a agomelatina.

Intolerancia a lactosa

Valdoxan contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibles interacciones que afectan a la agomelatina

La agomelatina se metaboliza principalmente por el citocromo P450 1A2 (CYP1A2) (90%) y por el CYP2C9/19 (10%). Los medicamentos que interaccionan con estas isoenzimas pueden disminuir o aumentar la biodisponibilidad de la agomelatina.

La fluvoxamina, un potente inhibidor del CYP1A2 e inhibidor moderado del CYP2C9, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina produciendo que aumente 60 veces (rango 12-412) la exposición a agomelatina. En consecuencia está contraindicada la administración de Valdoxan junto con inhibidores potentes del CYP1A2 (ej. fluvoxamina, ciprofloxacino).

La asociación de agomelatina con estrógenos (inhibidores moderados del CYP1A2) produce que aumente varias veces la exposición a agomelatina. Aunque no se observó ningún indicio específico de seguridad en los 800 pacientes tratados con agomelatina en asociación con estrógenos, debe tenerse precaución al prescribir agomelatina junto con otros inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. propranolol, enoxacino) hasta que se adquiera más experiencia.

La rifampicina, un inductor de los tres citocromos implicados en el metabolismo de la agomelatina puede disminuir la biodisponibilidad de la agomelatina. Fumar induce al CYP1A2 y se ha demostrado que disminuye la biodisponibilidad de la agomelatina, especialmente en fumadores severos (≥ 15 cigarrillos/día).

Posibilidad de que agomelatina afecte a otros medicamentos

Acta No. 03 de 2015

Página 392 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La agomelatina no induce los isoenzimas del CYP450 *in vivo*. La agomelatina no inhibe ni CYP1A2 *in vivo* ni el otro CYP450 *in vitro*. Por tanto, la agomelatina no modificará la exposición a los medicamentos metabolizados por el CYP 450.

Medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas

La agomelatina no modifica la concentración libre de medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas ni *viceversa*.

Otros medicamentos

En ensayos clínicos de fase I no se encontró evidencia de interacción farmacocinética ó farmacodinámica con medicamentos que podrían ser prescritos de forma concomitante con Valdoxan en la población diana: benzodiazepinas, litio, paroxetina, fluconazol y teofilina.

Alcohol

No es aconsejable la combinación de Valdoxan y alcohol.

Tratamiento electroconvulsivante (TEC)

No hay experiencia sobre la utilización conjunta de agomelatina y tratamiento electroconvulsivante. Los estudios en animales no muestran propiedades proconvulsivantes. Así pues, parece poco probable que se deriven secuelas clínicas de la utilización de tratamiento electroconvulsivante durante la administración de Valdoxan.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

- Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos, otros antidepresivos, código ATC: N06AX22

Mecanismo de acción

La agomelatina es un agonista melatoninérgico (receptores MT₁ y MT₂) y un antagonista de 5-HT_{2C}. En los estudios de unión se señala que la agomelatina carece de efectos sobre la captación de monoaminas y no posee afinidad por los receptores adrenérgicos α o β , histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos y benzodiazepínicos.

La agomelatina resincroniza los ritmos circadianos en modelos animales de alteración del ritmo circadiano.

La agomelatina aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, específicamente en la corteza frontal, y no tiene influencia en los niveles extracelulares de serotonina.

Efectos farmacodinámicos

La agomelatina ha mostrado que ejerce un efecto antidepresivo en modelos animales de depresión (prueba de la indefensión aprendida, prueba de la desesperanza, estrés crónico leve) así como en modelos con desincronización del ritmo circadiano o relacionados con el estrés y la ansiedad.

En humanos, Valdoxan tiene efectos positivos sobre el cambio de fase; induce un adelanto de la fase del sueño, una disminución de la temperatura corporal y liberación de melatonina.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de Valdoxan en los episodios de depresión mayor se han estudiado en un programa clínico en el que se incluyeron 7.900 pacientes tratados con Valdoxan.

Se han realizado diez ensayos clínicos controlados con placebo para evaluar la eficacia a corto plazo de Valdoxan en el trastorno depresivo mayor en adultos, con dosis fijas y/o ajuste ascendente de la dosis. Al final del tratamiento (más de 6 ó 8 semanas), se observó una eficacia significativa de 25-50 mg de agomelatina en 6 de los diez estudios a corto plazo doble ciego y controlados con placebo. La variable principal fue el cambio en la puntuación de la escala HAMD-17 en relación al valor basal. La agomelatina no se diferenció del placebo en dos estudios en los que el control activo paroxetina o fluoxetina, mostraron sensibilidad en el ensayo. Agomelatina no fue comparada directamente con paroxetina y fluoxetina ya que estos comparadores fueron añadidos para asegurar la sensibilidad de los estudios. En otros dos estudios, no fue posible extraer ninguna conclusión ya que los controles activos, paroxetina o fluoxetina, no se diferenciaron del placebo. Sin embargo, en estos estudios no estaba permitido aumentar la dosis inicial de agomelatina, paroxetina o fluoxetina incluso si la respuesta no era adecuada.

Se observó también eficacia en pacientes con depresión más intensa (HAM-D basal ≥ 25) en todos los estudios positivos controlados con placebo.

Las tasas de respuesta resultaron estadísticamente significativamente mayores con Valdoxan en comparación con placebo.

Se ha demostrado superioridad (2 estudios) y no-inferioridad (4 estudios) en seis de siete ensayos de eficacia en poblaciones heterogéneas de pacientes adultos deprimidos versus ISRS/IRSN (sertralina, escitalopram, fluoxetina, venlafaxina o duloxetina). La eficacia antidepresiva se evaluó como variable principal o secundaria utilizando la escala HAMD-17.

El mantenimiento de la eficacia antidepresiva se demostró en un estudio de prevención de recaídas. Los pacientes que respondían a un tratamiento agudo de 8/10 semanas con 25-50 mg de Valdoxan una vez al día fueron aleatorizados en abierto para recibir bien 25-50 mg de Valdoxan una vez al día o placebo durante otros 6 meses. La pauta de 25-50 mg de Valdoxan una vez al día demostró una superioridad estadísticamente significativa en comparación con el placebo ($p=0,0001$), para la variable principal, la prevención de recaídas de la depresión, medida como tiempo hasta la recaída. La incidencia de recaídas durante el periodo de seguimiento doble ciego de 6 meses de duración fue del 22% y 47% para Valdoxan y placebo, respectivamente.

Valdoxan no altera la atención diurna ni la memoria en voluntarios sanos. En pacientes con depresión, el tratamiento con 25 mg de Valdoxan aumentó la fase lenta del sueño sin modificar la cantidad de sueño REM (Rapid Eye Movement) o la fase de latencia del sueño REM. Valdoxan 25 mg indujo también una disminución del tiempo hasta la conciliación del sueño y un adelanto en la observación de la frecuencia cardíaca mínima. Desde la primera semana del tratamiento, la conciliación del sueño y la calidad del sueño mejoraron significativamente sin embotamiento diurno según evaluaron los propios pacientes.

En un estudio comparativo y específico sobre disfunción sexual con pacientes con depresión que habían remitido, hubo una tendencia numérica (no estadísticamente significativa) hacia una menor aparición de síntomas de disfunción sexual con Valdoxan que con venlafaxina en la escala “Sex Effects” (SEAFX) para las puntuaciones del deseo y el orgasmo.

El análisis conjunto de estudios utilizando la Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX) mostró que Valdoxan no estaba asociado con disfunción sexual.

En voluntarios sanos Valdoxan mantuvo inalterada la función sexual en comparación con paroxetina.

Valdoxan no presentó efectos sobre la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea en los ensayos clínicos.

En un estudio diseñado para evaluar los síntomas de retirada, a través de la lista de comprobación de signos y síntomas surgidos durante la retirada del tratamiento (DESS, “Discontinuation Emergent Signs and Symptoms”) en pacientes deprimidos que habían remitido, Valdoxan no indujo ningún síndrome de retirada tras la interrupción brusca del tratamiento.

Valdoxan no tiene potencial de adicción según se ha medido en estudios con voluntarios sanos en una escala analógica visual específica o por la lista de comprobación de 49 puntos de la “Addiction Research Center Inventory” (ARCI).

Un estudio controlado con placebo de 8 semanas con agomelatina 25-50 mg/día en pacientes deprimidos de edad avanzada (≥ 65 años, N=222, de los cuales 151 tratados con agomelatina) demostró una diferencia estadísticamente significativa de 2.67 puntos en la puntuación total de la escala HAM-D, la variable principal. El análisis de los resultados mostró que la tasa de respondedores fue favorable a agomelatina. No se observó mejoría en pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años, N=69, de los cuales 48 tratados con agomelatina). La tolerancia a agomelatina en pacientes de edad avanzada fue comparable a la observada en los adultos más jóvenes.

Se ha realizado un estudio específico, controlado, de 3 semanas de duración en pacientes con episodios de depresión mayor y que no habían mejorado suficientemente tras el tratamiento con paroxetina (un ISRS) o venlafaxina (un IRSN). Cuando se cambió el tratamiento de estos antidepresivos a agomelatina, aparecieron síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento del ISRS o IRSN, indistintamente tras una interrupción brusca o gradual del tratamiento previo. Estos síntomas de retirada se pueden confundir con una falta de eficacia de agomelatina al inicio del tratamiento.

El porcentaje de pacientes con al menos un síntoma de retirada una semana después de la interrupción del tratamiento con ISRS / IRSN, fue menor en el grupo de disminución progresiva a largo plazo (retirada gradual de los ISRS / IRSN previos en 2 semanas) que en el grupo de disminución progresiva a corto plazo (retirada gradual de los ISRS / IRSN previos en 1 semana) y que en el grupo de sustitución brusca (retirada brusca): 56,1 %, 62,6% y 79,8% respectivamente.

Población Pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Valdoxan en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de episodios de depresión mayor.

3.1.9.12. LITAK

Expediente : 20036307
Radicado : 2014062176/2014148619
Fecha : 13/11/2014
Interesado : ZonePharma S.A.S

Composición: Cada mL contiene 2 mg de cladribina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Litak está indicado para el tratamiento de la leucemia de células pilosas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia.

Pacientes menores de 18 años. Insuficiencia renal de moderada a grave (depuración de creatinina .50 ml/min) o con insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de child-pugh = 6) uso concomitante de otros medicamentos mielosupresores. Precauciones y advertencias: la cladribina es un antineoplásico e inmunosupresor que puede provocar reacciones adversas tóxicas de importancia considerable, tales como una mielosupresión e inmunosupresión, linfocitopenia prolongada e infecciones oportunistas. Los pacientes bajo tratamiento con la cladribina deben ser controlados permanentemente para detectar todo signo de toxicidad hematológica y no hematológica. Se aconseja proceder con especial precaución y evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de la administración de cladribina en pacientes con un mayor riesgo de infección, de insuficiencia o de infiltración medular manifiesta, en aquellos que hayan recibido tratamientos mielosupresores previos, así como en personas con insuficiencia renal o hepática sospechada o manifiesta. Los pacientes con una infección activa deben ser tratados de esta afección subyacente antes de recibir tratamiento con cladribina. Si bien no se recomienda por lo general una profilaxis contra la infección, esta puede ser aconsejable antes del tratamiento con cladribina en pacientes con sistema inmunológico

Acta No. 03 de 2015

Página 397 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

comprometido o en pacientes con una agranulocitosis de fondo. Ante la aparición de signos de toxicidad grave, el médico debería considerar la posibilidad de postergar o interrumpir el tratamiento con el medicamento hasta que se resuelvan las complicaciones graves. En el caso de infecciones, se debe iniciar un tratamiento antibiotico adecuado. Se recomienda administrar a pacientes tratados con cladribina productos/componentes de células sanguíneas irradiadas para prevenir una reacción de rechazo injerto frente a huésped, relacionada con las transfusiones (ta-gvhd).

Tumores malignos secundarios: como ocurre con todos los análogos de nucleosidos, el tratamiento con cladribina está asociado a una mielosupresion y a una inmunosupresion profunda y prolongada. El tratamiento con estas sustancias está asociado a la aparición de tumores malignos secundarios. Tumores secundarios pueden aparecer en pacientes con leucemia de células pilosas. Su frecuencia varía ampliamente del 2% al 21%. El mayor riesgo se presenta a los 2 años del diagnostico, con una mediana de entre 40 y 66 meses. Las frecuencias acumulativas de tumores malignos secundarios después del diagnóstico de una leucemia de células pilosas son del 5% después de 5 años, del 10–12% después de 10 años y del 13–14% después de 15 años, respectivamente. Después del tratamiento con cladribina, la incidencia de tumores malignos secundarios es del 0% al 9,5% después de una mediana de periodo de observación de 2,8 a 8,5 años. La frecuencia de aparición de tumores malignos secundarios después de un tratamiento con litak fue del 3,4% en los 232 pacientes con leucemia de células pilosas tratados durante un periodo de 10 años. La mayor incidencia de tumores malignos secundarios con litak fue del 6,5% después de una mediana de seguimiento de 8,4 años. Por tal razón, los pacientes tratados con cladribina deben ser controlados regularmente. Toxicidad hematológica: durante el primer mes siguiente al tratamiento, la mielosupresión es más notable y pueden ser necesarias transfusiones de eritrocitos o de plaquetas. Los pacientes con síntomas de depresión medular deben ser tratados con precaución, ya que cabe esperar que este fenómeno se acentúe. Hay que evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios terapéuticos en pacientes con infecciones activas o sospechadas. En pacientes con una infiltración medular relacionada con la enfermedad o con antecedentes de tratamiento mielosupresor aumenta el riesgo de mielotoxicidad grave e inmunodepresión prolongada. En esos casos son precisos la reducción de la dosis y el control regular del paciente. La pancitopenia es normalmente reversible, y la intensidad de la aplasia medular depende de la dosis. Cabe esperar una mayor incidencia de infecciones oportunistas durante el tratamiento y 6 meses después de la terapia con cladribina. Un control regular y meticuloso del conteo de células sanguíneas es esencial durante el tratamiento y 2 a 4 meses después de la terapia con cladribina, para detectar posibles reacciones adversas y las consiguientes complicaciones (anemia, neutropenia, trombocitopenia, infecciones, hemólisis o hemorragias), y para vigilar la recuperación hematológica. Fiebre de origen desconocido suele aparecer en pacientes tratados por

leucemia de células pilosas. Esta fiebre se manifiesta con mayor frecuencia durante las primeras 4 semanas de tratamiento. El origen de estos episodios febriles debe ser investigado mediante análisis de laboratorio y estudios radiológicos. Menos de una tercera parte de estos accesos febriles está asociada a una infección documentada. En caso de fiebre relacionada con infecciones o una agranulocitosis, está indicado un tratamiento con antibióticos. Insuficiencia renal y hepática: no se dispone de datos fiables sobre el uso de litak en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La experiencia clínica es muy limitada, y todavía no se ha establecido la seguridad de litak en estos pacientes. En los pacientes con insuficiencia hepática o renal, conocida o sospechada, es necesario un tratamiento muy cuidadoso. Se aconseja una evaluación periódica de las funciones renal y hepática, si está clínicamente indicado, de todos los pacientes tratados con litak. Pacientes de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada deben recibir tratamiento después de una evaluación individual y una adecuada valoración de los recuentos sanguíneos, y de las funciones renal y hepática. El riesgo requiere una evaluación individual en cada caso. Prevención del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con una elevada carga tumoral deben iniciarse, 24 horas antes de comenzar con la quimioterapia, un tratamiento profiláctico con alopurinol para controlar los niveles séricos del ácido úrico así como una hidratación adecuada o incrementada. Se recomienda una dosis oral diaria de 100 mg de alopurinol durante 2 semanas. En caso de acumulación de ácido úrico sérico por encima de los valores normales, la dosis de alopurinol puede aumentarse hasta 300 mg/día. Fertilidad: se recomienda a los hombres que están siendo tratados con cladribina no engendrar hijos hasta 6 meses después del tratamiento y asesorarse acerca de la crioconservación de esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad a consecuencia del tratamiento con cladribina. Embarazo y lactancia embarazo: la cladribina causa malformaciones congénitas graves si se administra durante el embarazo. Los estudios en animales y los estudios in vitro con líneas celulares humanas demostraron la teratogenia y la mutagenia de la cladribina. La cladribina está contraindicada en el embarazo. Las mujeres en edad de procrear deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con cladribina y durante seis meses después de la última dosis de cladribina. En caso de quedar embarazadas durante el tratamiento con cladribina, deben ser informadas sobre los posibles riesgos para el feto. Lactancia: se desconoce si la cladribina es excretada en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con cladribina y durante seis meses después de la última dosis de cladribina. Fertilidad: no se han estudiado los efectos de la cladribina sobre la fertilidad.

Sin embargo, en un estudio de toxicidad realizado en monos cynomolgus, se ha demostrado que la cladribina suprime la maduración de las células que se generan rápidamente, incluidas las células testiculares. Se desconoce el efecto sobre la fertilidad

en los seres humanos. Podría esperarse que los fármacos antineoplásicos, como la cladribina, que interfieren con la síntesis de ADN, ARN y proteínas, tengan efectos adversos sobre la gametogénesis en los seres humanos. Se recomienda a los hombres que están siendo tratados con cladribina que no engendren hijos hasta 6 meses después del tratamiento y asesorarse acerca de la criopreservación de esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad a consecuencia del tratamiento con cladribina. Reacciones adversas: las reacciones adversas muy frecuentes observadas en los tres ensayos clínicos principales con cladribina en 279 pacientes tratados por distintas indicaciones, y en 62 pacientes con leucemia de células pilosas (hcl) fueron mielosupresión, en especial neutropenia grave 41% (113/279), hcl en el 98% (61/62)), trombocitopenia grave (21% (58/279), hcl en el 50% (31/62)) y anemia grave (14% (21/150), hcl en el 55% (34/62)), así como inmunodepresión /linfopenia grave (63% (176/279), hcl en el 95% (59/62)), infecciones (39% (110/279), hcl en el 58% (36/62)) y fiebre (hasta el 64%). Fiebre con cultivo negativo después del tratamiento con cladribina se produce en el 10 al 40% de los pacientes con leucemia de células pilosas (tricoleucemia) y rara vez se observa en personas con otras afecciones neoplásicas. Se describen exantemas cutáneos (2.31%) principalmente en los pacientes a los que se administran otros medicamentos de forma concomitante (antibióticos y/o alopurinol) con este tipo de acción conocida. Durante el tratamiento con cladribina se ha informado de reacciones adversas gastrointestinales como náuseas (5 al 28%), vómitos (1 al 13%) y diarreas (3 al 12%), así como fatiga (2 al 48%), cefaleas (1 al 23%) y disminución del apetito (1 al 22%). Es improbable que la cladribina cause alopecia; una alopecia leve y transitoria ha sido observada durante pocos días en 4 de 523 pacientes durante el tratamiento, pero esta no ha podido ser claramente asociada a la cladribina. En la tabla siguiente se indican las reacciones adversas notificadas, y clasificadas por su frecuencia y según la clasificación de órganos y sistemas.

Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (1/10), frecuentes (1/100 a < 1/10), poco frecuentes (1/1.000 a < 1/100), raros (1/10.000 a < 1/1.000), muy raros (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Puede consultarse su gravedad en la tabla siguiente. Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: infecciones (por ejemplo, neumonía, septicemia)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)
Frecuentes: neoplasias malignas secundarias raros: síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy frecuentes: pancitopenia /mielosupresión, neutropenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia poco frecuentes: anemia hemolítica raros: hipereosinofilia muy raros: amiloidosis

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: inmunosupresión raros: reacción de rechazo injerto frente a huésped

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuente: disminución del apetito poco frecuentes: caquexia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefaleas, mareos frecuentes: insomnio, ansiedad poco frecuentes: somnolencia, parestesia, debilidad, letargo, polineuropatía, confusión, ataxia raros: apoplejía, trastornos neurológicos del habla y de la deglución muy raros: depresión, convulsiones epilépticas

Trastornos oculares

Poco frecuentes: conjuntivitis muy raros: blefaritis

Trastornos cardiacos

Frecuentes: taquicardia, soplo cardiaco, hipotensión, epistaxis, isquemia miocárdica. Muy raros: insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, descompensación cardiaca trastornos vasculares

Muy frecuentes: púrpura frecuentes: petequias, hemorragias poco frecuentes: flebitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: ruidos respiratorios anormales, ruidos torácicos anormales, tos. Frecuentes: dificultad para respirar, infiltrados intersticiales pulmonares de etiología principalmente infecciosa, mucositis. Poco frecuentes: faringitis muy raros: embolia pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Trastornos gastrointestinales muy frecuentes: náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea. Frecuentes: dolor gastrointestinal, flatulencia raros: íleo

Trastornos hepato biliares

Frecuentes: aumentos reversibles, principalmente leves, de la bilirrubina y las transaminasas. Raros: insuficiencia hepática. Muy raros: colecistitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: erupción cutánea, exantema localizado, diaforesis. Frecuentes: prurito, dolor cutáneo, eritema, urticaria. Raros: síndrome de stevens-johnson, síndrome de lyell

Trastorno musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia, artralgia, artritis, dolores óseos

Trastornos renales y urinarios

Raros: insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección, fiebre, fatiga, escalofríos, astenia. Frecuentes: edema, malestar, dolor. Reacciones adversas no hematológicas: las reacciones adversas no hematológicas son generalmente de intensidad leve a moderada. No suele ser necesario el tratamiento de las náuseas con antieméticos. Las reacciones adversas asociadas con la piel y el tejido subcutáneo son en su mayoría de leves a moderadas y transitorias, y desaparecen por lo general en un intervalo de 30 días. Recuentos sanguíneos: dado que los pacientes con leucemia de células pilosas evolutiva presentan generalmente recuentos sanguíneos bajos, en especial de neutrófilos, más del 90% de ellos sufren neutropenias graves transitorias ($< 1,0 \times 10^9/l$). El uso de factores de crecimiento hematopoyéticos ni mejora la recuperación del número de neutrófilos ni reduce la incidencia de fiebre. Se observan trombocitopenias graves ($< 50 \times 10^9/l$) en un 20% a 30% de todos los pacientes. Pueden esperarse una linfocitopenia de varios meses de duración y una inmunosupresión acompañada de un mayor riesgo de infecciones. La recuperación de los linfocitos t citotóxicos y de las células asesinas naturales exige de 3 a 12 meses. La recuperación completa de las células t auxiliares y de los linfocitos b puede llevar hasta 2 años. La cladribina induce una reducción grave y prolongada de los linfocitos t cd4+ y cd8+. En la actualidad no se tiene experiencia sobre las posibles consecuencias a largo plazo de esta inmunosupresión. Infecciones: se han notificado, en casos raros, linfocitopenias prolongadas y graves que, sin embargo, no pudieron asociarse a complicaciones infecciosas tardías. Las complicaciones graves muy frecuentes, en algunos casos con pronóstico mortal, son las infecciones oportunistas (por ejemplo, las causadas por pneumocystis carinii, toxoplasma gondii, listeria, candida, el virus del herpes, el citomegalovirus y las micobacterias atípicas). El cuarenta por ciento de los pacientes que fueron tratados con litak a una dosis de 0,7 mg/kg de peso corporal por ciclo tuvieron infecciones. Como media, estas infecciones fueron más graves que las manifestadas en el 27% de todos los pacientes que recibieron una dosis reducida de 0,5 mg/kg de peso corporal por ciclo. El 43% de los pacientes con una leucemia de células pilosas tuvo complicaciones infecciosas con una pauta de dosis estándar. Una tercera parte de esas infecciones deben considerarse como graves (por ejemplo, septicemia, neumonía). Se han notificado al menos diez casos con anemia hemolítica autoinmune aguda. Todos los pacientes fueron tratados satisfactoriamente con corticoesteroides.

Reacciones adversas raras: Las reacciones adversas graves como el íleo, insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, descompensación cardíaca, apoplejía, trastornos neurológicos del habla y la deglución, síndrome de lisis tumoral con insuficiencia renal aguda, reacción del injerto frente al

Acta No. 03 de 2015

Página 402 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

huésped relacionada con una transfusión, síndrome de stevens-johnson / síndrome de lyell (necrosis epidérmica tóxica), anemia hemolítica, hipereosinofilia (con exantema eritematoso, prurito y edema facial) son raras. Desenlace mortal la mayoría de las muertes relacionadas con el medicamento se debe a complicaciones infecciosas. Otros casos raros con desenlace mortal, notificados en asociación con la quimioterapia con litak, fueron segundas neoplasias malignas, infartos cerebrovasculares y cardiovasculares, reacciones del injerto frente al huésped causadas por múltiples transfusiones de sangre no irradiada, así como el síndrome de lisis tumoral con hiperuricemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal aguda. Sobredosis: los síntomas de sobredosis observados con mayor frecuencia son náuseas, vómitos, diarreas, depresión medular grave (incluidas anemia, trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis), insuficiencia renal aguda, así como toxicidad neurológica irreversible (paraparesia/cuadriparesia), síndrome de guillain-barre y síndrome de brown-sequard. Se han descrito casos de neurotoxicidad y nefrotoxicidad agudas e irreversibles en pacientes individuales tratados con una dosis 4 veces superior al régimen recomendado para la leucemia de células pilosas. No existe un antídoto específico. La interrupción inmediata del tratamiento, la observación atenta y la toma inmediata de medidas de apoyo apropiadas (transfusiones de sangre, diálisis, hemofiltración, terapia antiinfecciosa, etc.) Son el tratamiento indicado en los casos de sobredosis de cladribina. Los pacientes que han recibido una sobredosis de cladribina deben ser controlados desde el punto de vista hematológico al menos durante cuatro semanas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014010651, generado por concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.9.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de vía de administración
- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Aprobación de inserto versión revisión Octubre 2014
- Aprobación de la información para prescribir versión revisión Octubre 2014

Nuevas Dosificación:

Posología y método de administración

Leucemia de células pilosas:

Acta No. 03 de 2015

Página 403 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Subcutáneo: el tratamiento recomendado para leucemia de células pilosas es un ciclo único de LITAK suministrado por inyección subcutánea en bolo a dosis de 0.14mg/kg/día (5.6mg/m²/día) por 5 días consecutivos.

Endovenoso: el tratamiento recomendado para Leucemia de células pilosas es un ciclo único de LITAK suministrado por infusión endovenosa continua por 7 días consecutivos a dosis de 0.09mg/kg/día (3.6mg/m²/día).

No se recomienda desviaciones de este régimen de dosificación. Los médicos deberían considerar retrasar o discontinuar el medicamento si ocurre neurotoxicidad ó nefrotoxicidad.

Leucemia linfocítica crónica y Linfoma no Hodgkin de bajo grado:

Subcutáneo: la dosis recomendada es de 0.1mg/kg en 5 días consecutivos (4mg/m²/día) suministrados en intervalos mensuales. La experiencia con tratamientos de más de 3 ciclos es limitada.

Endovenoso: en pacientes con Leucemia linfocítica crónica, el tratamiento recomendado consiste en una infusión continua endovenosa de LITAK por 2 horas en los días 1 al 5, en ciclos de 28 días a una dosis de 0.1mg/kg/día (4mg/m²/día).

La respuesta del paciente a la terapia debe ser determinada cada 2 ciclos de tratamiento. Es recomendado que se administren 2 ciclos después de obtener la máxima respuesta, hasta un máximo de 6 ciclos. La terapia debe ser discontinuada después de 2 ciclos en pacientes no respondedores. La respuesta al tratamiento es definida como una reducción del conteo de linfocitos del 50% o más, ej.; si el conteo de linfocitos se reduce un 50% o más, administrar 2 ciclos adicionales y reevaluar la respuesta para definir si se administran otros 2 ciclos, hasta un máximo de 6 ciclos.

Niños:

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Los factores de riesgo específicos que predisponen a una toxicidad aumentada con LITAK no han sido definidos. En vista de las toxicidades conocidas con agentes terapéuticos de esta clase, sería prudente proceder cuidadosamente en pacientes con diagnóstico o sospecha de insuficiencia renal de cualquier etiología. Los pacientes deben ser monitoreados estrictamente por toxicidad renal, hematológica y hepática.

Nueva vía de administración:

Subcutánea/ Perfusión intravenosa

Nuevas indicaciones: Leucemia de células pilosas. Alternativo en el tratamiento de linfoma no Hodgkin y Leucemia linfocítica crónica.

Nuevas Contraindicaciones precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Pacientes menores de 18 años. Insuficiencia renal de moderada a grave (depuración de creatinina <50mL/min) o con insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de Child- Pugh = 6). Uso concomitante de otros medicamentos mielosupresores.

Precauciones y advertencias:

LITAK es un potente agente antineoplásico con efectos adversos significativos potenciales. Debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experto en terapia antineoplásica.

Leucemia linfocítica crónica:

Los pacientes con antecedente o conversión a test de Coombs positivo deben ser monitoreados cuidadosamente por ocurrencia de hemólisis.

Leucemia linfocítica crónica y Linfoma no Hodgkin de bajo grado:

Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por riesgo de infecciones. Pacientes con infección activa deben ser tratados por la causa subyacente antes de recibir tratamiento con LITAK.

Pacientes con alta carga tumoral o quienes están considerados con alto riesgo de desarrollar hiperuricemia como resultado de erradicación tumoral deben recibir tratamiento profiláctico apropiado.

Supresión de médula ósea

La supresión de la función de la médula ósea debe ser anticipada. Ésta es usualmente reversible y parece ser dosis dependiente. La supresión severa de la médula ósea, incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia, ha sido comúnmente observada con LITAK, especialmente a altas dosis. Al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes en estudios clínicos presentaron compromiso hematológico como manifestación de Leucemia de células pilosas o Leucemia linfocítica crónica activa.

En fases iniciales de tratamiento con LITAK se acentúa el compromiso hematológico, por lo que se recomienda proceder cuidadosamente en pacientes con compromiso severo de la función de la médula ósea por cualquier etiología, por lo cual debe anticiparse una posterior supresión de la función de la médula ósea.

Acta No. 03 de 2015

Página 405 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Leucemia de células pilosas:

Durante las primeras 2 semanas después de iniciado el tratamiento, el conteo promedio de plaquetas, conteo absoluto de neutrófilos y la concentración de hemoglobina disminuyen para subsecuentemente aumentar hasta normalización de conteos promedio en el día 15, la semana 5 y la semana 8 respectivamente.

Los efectos mielosupresores de LITAK fueron más notables durante el primer mes de tratamiento. Cuarenta y tres por ciento (43%) de los pacientes recibieron transfusiones de glóbulos rojos y 13% recibieron transfusiones de plaquetas durante el primer mes. Es recomendado el monitoreo hematológico cuidadoso, especialmente durante las primeras 4 a 8 semanas después de iniciado el tratamiento con LITAK.

Leucemia linfocítica crónica y Linfoma no Hodgkin de bajo grado:

Durante los 2 primeros ciclos de terapia con LITAK, la concentración de hemoglobina, conteo de plaquetas y conteo absoluto de neutrófilos disminuyen hacia un nadir observado usualmente en el segundo ciclo. Aparentemente no se evidencia toxicidad acumulativa con la administración de ciclos adicionales. Es recomendado un monitoreo hematológico cuidadoso durante la administración de LITAK.

Neurotoxicidad

Se ha reportado neurotoxicidad severa (incluyendo paraparesia y cuadriparesia irreversibles) en pacientes quienes recibieron LITAK por infusión continua a dosis altas (de 4 a 9 veces más concentración que la dosis recomendada para Leucemia de células pilosas). La toxicidad neurológica parece ser dosis dependiente. Sin embargo, en casos excepcionales se ha reportado neurotoxicidad severa con la dosis recomendada. Los médicos tratantes deben considerar posponer o suspender el tratamiento si aparecen signos de neurotoxicidad.

Fiebre/Infección

Leucemia de células pilosas:

Fiebre (temperatura mayor o igual a 37.8 °C) fue asociada con el uso de cladribina en aproximadamente 40 – 72% de los pacientes. La mayoría de los episodios febriles ocurrieron durante el primer mes.

Aunque el 70% de los pacientes fueron tratados empíricamente con antibióticos endovenosos, menos de 1/3 de los episodios febriles fueron asociados a infección documentada.

Leucemia linfocítica crónica:

Acta No. 03 de 2015

Página 406 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se reportó fiebre en 22 – 44% de los pacientes durante el ciclo 1 de terapia con LITAK y menos del 3% de los pacientes durante los ciclos subsecuentes. Cuarenta de 123 pacientes (32.5%) reportaron al menos una infección durante el ciclo 1. Las infecciones que ocurrieron en el 5% o más fueron: infección respiratoria/inflamación (8.9%), neumonía (7.3%), infección bacteriana (5.7%) e infecciones cutáneas virales (5.7%).

Aproximadamente 50 – 70% de los pacientes tuvieron al menos 1 infección durante todo el periodo de estudio de 6 años incluyendo tratamiento y seguimiento.

Linfoma no Hodgkin de bajo grado:

Infecciones, especialmente de piel con virus del herpes y bronconeumonía han sido reportados en 23 – 48% de los pacientes durante el periodo de estudio de 4 años, incluyendo tratamiento y seguimiento.

Dado que la mayoría de episodios febriles ocurrieron en pacientes neutropénicos, éstos deben ser monitoreados estrechamente durante el primer mes de tratamiento; debe iniciarse antibióticos empíricos según situación clínica. De acuerdo a los efectos mielosupresores de LITAK, los médicos tratantes deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de administrar el medicamento en pacientes con infecciones activas. Dado que la fiebre podría acompañarse de pérdidas aumentadas de fluidos, los pacientes deben mantenerse bien hidratados. Casos raros de Síndrome de lisis tumoral se han reportado en pacientes con malignidades hematológicas de alta carga tumoral.

Efectos en la función renal y hepática

Algunos pacientes han desarrollado insuficiencia renal aguda con altas dosis de LITAK. Adicionalmente, no hay datos suficientes de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Por lo tanto se recomienda precaución al administrar el medicamento a pacientes con diagnóstico o sospecha de insuficiencias renal y hepática. En todos los pacientes se debe monitorear la función hepática y renal.

Pruebas de laboratorio

Durante y después del tratamiento, el perfil hematológico del paciente debe ser monitoreado regularmente para determinar el grado de supresión hematopoyética. En pacientes con Leucemia de células pilosas, el aspirado de médula ósea y biopsia deben ser realizados para confirmar la respuesta al tratamiento con Litak después de que los conteos periféricos se hayan normalizado. Los eventos febriles deben ser investigados con pruebas de laboratorio y radiológicas adecuadas. Al igual que con otros agentes quimioterapéuticos potentes, el monitoreo de la función renal y hepática debe ser realizado, especialmente en pacientes con disfunción hepática o renal concomitante.

Carcinogénesis/mutagénesis

No se han conducido estudios de carcinogenicidad en animales con Litak. La Cladribina es mutagénica en cultivos celulares de mamíferos. La Cladribina no fue mutagénica en bacterias y no indujo síntesis extemporánea de ADN en cultivos de hepatocitos de ratones.

Disminución de la fertilidad

Al administrarse el medicamento de forma endovenosa se evidenció supresión de células testiculares en monos. El efecto en la fertilidad humana es desconocido.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Litak debe administrarse con precaución junto con otros medicamentos mielosupresores.

Lactancia/embarazo

Litak es teratogénico en ratones y conejos y por ende tiene el potencial de causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas; no hay datos en humanos pero Litak está contraindicado en embarazo.

Se ha observado un aumento significativo en variaciones fetales en ratones que recibieron 1.5mg/kg/día (4.5mg/m²); aumento en la resorción, disminución del tamaño de los restos y malformaciones fetales fueron observadas en conejos que recibieron 3mg/kg/día (33mg/m²). No se evidenciaron efectos fetales en ratones con dosis de 0.5mg/kg/día (1.5mg/m²) o en conejos con dosis de 1mg/kg/día (11mg/m²).

Aunque no hay evidencia de teratogenicidad en humanos con el uso de Litak, otros medicamentos que inhiben la síntesis de ADN (ej.; Metrotexate y Aminopterina) han reportado ser teratogénicos en humanos.

Litak ha mostrado ser embriotóxico en ratones al recibir dosis equivalentes a las recomendadas. Se desconoce si el medicamento es excretado en la leche materna. Al poder ser excretado en leche materna y de acuerdo a su potencial de generación de efectos adversos serios en lactantes, LITAK no debe ser suministrado a mujeres en lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado la condición médica subyacente de los pacientes y el perfil de seguridad de LITAK se debe tener cuidado cuando un paciente esté ejecutando actividades que requieran bienestar físico sustancial.

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.

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. TELZIR®

Expediente : 19949247
Radicado : 2014170749
Fecha : 19/12/2014
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : GlaxoSmithKline INC

Composición: Cada tableta contiene 700mg de Fosamprenavir

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Indicado en combinación con otros agentes antiretrovirales para el tratamiento de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al fosamprenavir, amprenavir, o a cualquiera de los excipientes contenidos en las formulaciones.

La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). La coadministración puede producir una inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos y crear un potencial de eventos adversos graves o potencialmente mortales, o ambos, como arritmia cardíaca (por ejemplo, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida) hipotensión (por ejemplo, el bloqueador alfa alfuzosina), sedación prolongada o depresión respiratoria (por ejemplo, triazolam, midazolam, quetiapina) o isquemia o vasoespasmio periférico (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina).

La combinación de Telzir/ritonavir no debe administrarse concomitantemente con sildenafil cuando se utilice en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (para el uso de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil, véase Advertencias y Precauciones, Interacciones). Existe un mayor potencial de eventos adversos serios asociados con sildenafil.

Acta No. 03 de 2015

Página 409 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Si la formulación Telzir se coadministra con ritonavir, también se contraindican los agentes antiarrítmicos flecainida y propafenona. Favor de consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir para conocer otras interacciones medicamentosas potenciales.

La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con rifampicina, debido a que se esperaría una gran disminución en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de estudio de evaluación de la Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Telzir tabletas 700mg en pacientes infectados con VIH como parte del proceso de renovación de Telzir

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 no se han realizado cambios ni en la composición ni en el proceso de fabricación que puedan afectar la absorción del fármaco.

3.2.2 FENOBARBITAL

Expediente : 20087769
Radicado : 2014171206
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.
Fabricante : No Aplica

Composición:
Cada tableta contiene 10mg de Fenobarbital.
Cada tableta contiene 50mg de Fenobarbital.
Cada tableta contiene 100mg de Fenobarbital.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticonvulsivante

Contraindicaciones: En casos de depresión respiratoria, asma bronquial, sedación. Depresión cardiovascular, hipotensión y shock, porfiria. Su uso prolongado puede causar farmacodependencia.

Advertencias: En casos de depresión respiratoria, asma bronquial, sedación. Depresión cardiovascular, hipotensión y shock, porfiria. Su uso prolongado puede causar farmacodependencia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Aprobación de los perfiles de Disolución Comparativos realizados al producto Fenobarbital tabletas 100 mg, 50 mg y 10 mg desarrollados para soportar la inclusión de fabricante alterno de dichos productos en los registros sanitarios aprobados INVIMA 2010 M-14111-R1 , INVIMA 2010 M-14110-R1 , INVIMA M-14109.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución presentados para la presentación de 100 mg, 50 mg y 10 mg para el producto de la referencia, con el fin de evitar el desabastecimiento en el mercado.

Se le recuerda al interesado que para la renovación de éstos productos deben presentar estudios farmacocinéticos in vivo comparativos con el innovador.

3.2.3. BENVIDA 10 mg/mL JARABE

Expediente : 20087755
Radicado : 2014171147
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Aesica Pharmaceuticals GmbH

Composición: Cada mL contiene 10mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Benvida® está indicado como terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones: Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo AV)

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la Evaluación y aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto antiepiléptico Benvida® Comprimidos, con el fin de solicitar posteriormente su Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar respuesta a los siguientes puntos:

1. Allegar la fórmula cualicuantitativa del producto Benvida Jarabe.
2. Aclarar porqué no se realizó el estudio usando como comparador el medicamento Vimpat que es el innovador.
3. Aclarar cuál es el fabricante de Benvida y cual es la relación comercial con el titular de Vimpat.

3.2.4. LEFLUNOMIDA 20 mg

Expediente : 20079790
Radicado : 2014087647 / 2014166162
Fecha : 16/12/2014
Interesado : Novamed S.A.
Fabricante : Kocak Farma Ilac Ve Kimya Sanayi A.S

Composición: Cada tableta contiene leflunomida 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos. Tratamiento de artritis psoriásica.

Artritis reumatoidea juvenil

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la leflunomida o a cualquiera de los componentes del producto. En embarazo (puede causar daños en el feto cuando se administra a la mujer gestante). Lactancia y menores de 18 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto 2014011045 generado mediante Acta No. 18 de 2014, numeral 3.2.6, en el sentido de allegar la información solicitada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2014, numeral 3.2.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos comparativos para el producto de la referencia, con el producto Arava® de Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

3.2.5. METOPROLOL 100 mg TABLETAS

Expediente : 19943526
Radicado : 2014156603
Fecha : 2014/11/27
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene metoprolol tartrato equivalente a 100 mg de metoprolol.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antianginoso, antiarrítmico, antihipertensor.

Contraindicaciones: Asma bronquial o broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica, bradicardia sinusal ó bloqueo cardiaco parcial, embarazo, lactancia, insuficiencia cardiaca incipiente o manifiesta a menos que el paciente haya sido previamente digitalizado.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora valoración de los perfiles de disolución de Metoprolol Tartrato Tabletas por 100 mg y solicitud de Bioexención para estudios de Biodisponibilidad *in vivo*, para el producto 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 allegar lo siguiente:

Acta No. 03 de 2015

Página 413 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Allegar la prueba de potencia (assay) para las dos formulaciones en estudio ya que solo se adjuntó el de la formulación en estudio pero no para el producto de referencia.
- Adjuntar la validación de la metodología analítica empleada.

3.2.6. TEMOZOLOMIDA 250 mg, 180 mg, 140 mg, 100 mg, 20 mg, 5 mg.

Expediente : 20085720
Radicado : 2014153554
Fecha : 2014/11/24
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A
Fabricante : EirGen Pharma LTD

Composición: Cada cápsula contiene 250 mg, 180 mg, 140 mg, 100 mg, 20 mg y 5 mg de temozolomida

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones:

La Temozolamida (TMZ) está indicado en el tratamiento de:

- Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnostico concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento en monoterapia.
- Pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a los componentes.
- Hipersensibilidad a la Dacarbazina.
- Pacientes con Mielosupresión severa.
- En embarazo y lactancia, manejo por especialista.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Aprobación de estudio de Bioequivalencia *in vivo* para el producto temozolomida cápsulas duras:

Acta No. 03 de 2015

Página 414 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Estudio comparativo de bio-equivalencia cruzado con dosis única, aleatorizado, de dos secuencias y dos períodos, de etiqueta abierta, con dos tratamientos, entre Temozolomida cápsulas 250 mg de Eirgen Pharma Ltd y el producto de referencia Temodal cápsulas 250 mg de Schering-Plough, en pacientes con glioma/astrocitoma de alto grado, bajo condiciones de ayuno.
- Perfiles de disolución comparativos para las concentraciones de 5mg y 20 mg.
- Concesión de bioexenciones para las concentraciones de 100 mg, 140mg y 180 mg de temozolomida cápsulas duras.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los perfiles de disolución para las concentraciones de 100 mg, 140 mg y 180 mg, ya que si bien el producto puede optar a la bioexención, no quiere decir que no debe presentar los estudios in vitro.

3.2.7. METOPROLOL TARTRATO 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20086741
Radicado : 2014163521
Fecha : 2014/12/11
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.
Fabricante : Laboratorios La Santé S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50 mg de metoprolol tartrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: El metoprolol es un betabloqueante cardiosselectivo. Se ha descrito que no tiene actividad simpaticomimética intrínseca y que tiene una pequeña o nula actividad como estabilizador de membrana. Se emplea en el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho, arritmias cardíacas, infarto del miocardio e insuficiencia cardíaca.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. También está contraindicado en pacientes con asma bronquial, broncoespasmo, acidosis metabólica, hipoglicemia, embarazo y lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación del Perfil de disolución comparativo entre Metoprolol Tartrato 50 mg Tabletas La Santé y Betaloc 50 mg Tabletas AstraZeneca.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe allegar lo siguiente:

- Adjuntar los perfiles de disolución para los pH 4.5 y 6.8, ya que solo se adjuntaron a pH 1.2.
- Allegar la prueba de potencia o assay para las dos formulaciones en estudio.

3.2.8. DULOXETINA SANDOZ

Expediente : 20078029
Radicado : 2014068194/2014160841
Fecha : 2014/12/04
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Alembic Pharmaceuticals Limited

Composición:

Duloxetine Sandoz 30 mg cápsulas de liberación retardada

Duloxetine Sandoz 60 mg cápsulas de liberación retardada

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación retardada

Indicaciones: Duloxetine es un Inhibidor de la Recaptura de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs) indicado para el tratamiento de:

1. Trastorno Depresivo Mayor: implica un prominente y relativamente persistente (casi todos los días durante al menos 2 semanas) estado de ánimo deprimido o disfórico que normalmente interfiere con el funcionamiento diario, e incluye por lo menos 5 de los 9 síntomas siguientes: estado de ánimo depresivo, pérdida de interés en actividades habituales, el cambio significativo en el peso y/o apetito, insomnio o hipersomnias, agitación o retardo psicomotor, aumento de la fatiga, sentimientos de culpa o inutilidad, pensamiento lento o con problemas de concentración, o un intento de suicidio o ideación suicida.

Acta No. 03 de 2015

Página 416 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

2. Trastorno de Ansiedad Generalizada: ansiedad excesiva y preocupación que se presenta por lo menos durante 6 meses, difíciles de controlar y debe causar malestar o deterioro significativo de las actividades cotidianas. Debe estar asociada con al menos 3 de los 6 siguientes síntomas: inquietud o sensación de excitación o nerviosismo, fatigarse con facilidad, dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular y/o trastornos del sueño.
3. Dolor Neuropático Periférico Diabético

Contraindicaciones: No tome Duloxetina si:

- Está en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs). El uso de IMAOs dentro de los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento con Duloxetina está contraindicado debido a un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico. El uso de Duloxetina dentro de los 14 días posteriores a la suspensión de IMAOs también está contraindicado.
- Está siendo tratado con linezolid o azul de metileno intravenoso.
- Está en tratamiento con inhibidores de CYP1A2 o tioridazina (agente antipsicótico). Sufre de glaucoma de ángulo cerrado no controlado. En ensayos clínicos, la Duloxetina se asoció con un mayor riesgo de midriasis, por lo tanto, su uso debe evitarse en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado no controlado.
- No tome Duloxetina si los anteriores aplican a su caso.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014010623, generado por concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.2.5 en el sentido de allegar la validación de la metodología analítica y los perfiles de disolución comparativos a 3 pHs (1,2, 4,5 y 6,8), entre la presentación de 60mg vs. 30mg, adicionalmente se allega inserto versión junio de 2013 ajustado según lo requerido.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 16 de 2014, numeral 3.2.5., por cuanto no presento la validación de la metodología analítica, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

Sin embargo, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión junio de 2013, para el

producto de la referencia, por cuanto incluyó Hipersensibilidad en el ítem de Contraindicaciones.

**3.2.9. PREGABALINA 75 mg
PREGABALINA 150 mg**

Expediente : 20078414
Radicado : 2014071499/2014161721
Fecha : 2014/12/05
Interesado : Actifarma S.A.
Fabricante : Blisteco S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 75mg de Pregabalina
Cada cápsula dura contiene 150mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Tratamiento de dolor neuropático central en adultos. Manejo de síndrome de fibromialgia. Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG).

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

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014010625, generado por concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.2.3., en el sentido de allegar la validación de la metodología analítica para la cuantificación del principio activo, las pruebas de disolución in vitro (en cada uno de los medios de disolución a los 3pHs empleados) y el tamaño del lote usado en el estudio, para continuar con la aprobación del estudio farmacocinético y perfiles de disolución para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos comparativos para las concentraciones de 75 mg y 150 mg para el producto de la referencia, con el producto Lyrica de Pfizer S.A.S.

Acta No. 03 de 2015

Página 418 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

3.2.10. METOPROLOL TARTRATO 50 mg

Expediente : 20078287
Radicado : 2014070427/2014162481
Fecha : 2014/12/09
Interesado : Laboratorios Coaspharma
Fabricante : Laboratorios Coaspharma

Composición: Cada tableta contiene 50 mg metoprolol tartrato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antianginoso, antiaritmico, antihipertensor

Contraindicaciones: El Metoprolol Tartrato está contraindicado en los pacientes con infarto miocardio y frecuencia cardiaca inferior a 45 o 50 latidos/min, intervalo P-R superior a 0,24s, presión sistólica inferior a 100mmHg o insuficiencia cardiaca grave. Hipoglicemia, acidosis metabólica, bloqueo cardiaco parcial, embarazo, lactancia. Insuficiencia cardiaca incipiente o manifestación a menos que el paciente haya sido previamente tratado.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014010624, generado por concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.2.4., en el sentido de:

-Aclarar el tamaño del lote usado en el estudio, que debe ser representativo del lote industrial

- Resultados de la prueba de solubilidad del principio activo en la concentración más alta empleada en las formulaciones evaluadas, en mínimo 3 pHs y en 250 mL de agua.

-Perfiles de disolución a 3 pHs (1.2, 2.5 y 6.8), dado que solo se allegan a pH 1.2.
Para continuar con los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 16 de 2014, numeral 3.2.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de

Acta No. 03 de 2015

Página 419 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos comparativos para el producto de la referencia, con el producto Lopresor® de Novartis de Colombia.

3.2.11. VIMPAT TABLETAS 100 mg

Expediente : 20010103
Radicado : 2014014711
Fecha : 2014/12/13
Interesado : Schwarz Pharma AG
Fabricante : Aesica Pharmaceuticals GMBH.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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 cacahuates a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014008907 del 26 de Septiembre de 2014 de los perfiles farmacocinéticos solicitados en trámite de modificación de excipientes en el sentido de, indicar que la modificación consiste en eliminar opadray claro y lecitina de soya, que forman parte de la película de recubrimiento del fármaco, la cual no afecta la liberación del activo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar perfiles de disolución comparativos del producto con la nueva formulación frente a la anterior a pH 4.5 y 6.8, ya que sólo se adjuntaron perfiles de disolución a pH 1.2.

Adicionalmente, la Sala recuerda allegar la validación de la metodología analítica empleada.

3.2.12. CLOPIDOGREL MK 75 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19933487
Radicado : 2014088404 / 2014171766
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada Tableta contiene clopidogrel bisulfato equivalente a 75 mg de clopidogrel

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Antiagregante plaquetario. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable/infarto de miocardio de onda no Q

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Sangrado patológico activo por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal. Embarazo. Lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta 18 de 2014, numeral 3.2.4, en el sentido de allegar la información completa del método analítico, el tamaño del lote y las concentraciones obtenidas para todos los voluntarios.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2014, numeral 3.2.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos comparativos para el producto de la referencia, con el producto Plavix de Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

3.2.13. TRIMEBUTINA 300 mg

Expediente : 20087395
Radicado : 2014169511
Fecha : 18/12/2014
Interesado : Novamend
Fabricante : CI Farmacapsula S.A

Acta No. 03 de 2015

Página 421 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada tableta de liberación modificada contiene 300 mg de trimebutina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación modificada

Indicaciones: Antiespasmódico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la trimebutina, embarazo y lactancia. Evítese su uso en lactantes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio comparativo de perfiles de disolución de trimebutina 300 mg tableta de liberación prolongada

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta la forma farmacéutica del producto de la referencia, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios farmacocinéticos in vivo comparativos.

Adicionalmente, la Sala recuerda allegar la validación de la metodología analítica empleada indicando el tamaño de lote y los datos de potencia.

**3.2.14. GLIOTEM 20
GLIOTEM 100
GLIOTEM 140
GLIOTEM 250**

Expediente : 20087083
Radicado : 2014166885
Fecha : 16/12/2014
Interesado : Sun Pharmaceutical Industries LTD
Fabricante : Quimica Fina S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 20 mg de temozolamida
Cada tableta contiene 100 mg de temozolamida
Cada tableta contiene 140 mg de temozolamida
Cada tableta contiene 250 mg de temozolamida

Forma farmacéutica: Cápsula

Acta No. 03 de 2015

Página 422 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes o a la dacarbazina. Embarazo y lactancia. Pacientes con mielosupresión severa. Manejo por especialista, chequeo hematológico periódico.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar los perfiles de disolución para el producto 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 dar respuesta a los siguientes puntos:

1. Aclarar si la forma farmacéutica corresponde a cápsulas o a tabletas considerando que en el formulario se hace a referencia a cápsulas pero la información corresponde a tabletas.
2. Allegar los resultados de disolución comparativa para la concentración de 5 mg a pH 6.8
3. Allegar los perfiles de disolución a pHs 1.2, 4.5 y 6.8 para las concentraciones de 20 mg, 100 mg y 140 mg.
4. Allegar la validación de la metodología analítica completa, usada en el estudio.

3.2.15. FENITOINA

Expediente : 20079880
Radicado : 2014088378 / 2014171770
Fecha : 2014/07/18
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg fenitoina sódica

Forma farmacéutica: Cápsula

Acta No. 03 de 2015

Página 423 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Anticonvulsivante. La fenitoína está indicada para el control de convulsiones generalizadas tónico-clónicas (gran mal) y para la prevención y tratamiento de convulsiones ocurridas durante o después de neurocirugías y/o lesiones graves en la cabeza.

Contraindicaciones: La fenitoína está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas. No se debe administrar en mujeres en embarazo, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal. La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta 18 de 2014, numeral 3.2.5, en el sentido de indicar el tamaño del lote, allegar los resultados de precisión y exactitud intra e interensayo y justificar por que la extrapolación del área bajo la curva fue superior al 20%.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presento los datos solicitados mediante Acta No. 18 de 2014, numeral 3.2.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

3.2.16. PEMETREXED 500 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN.

Expediente : 20086997
Radicado : 2014165953
Fecha : 15/12/2014
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Gland Pharma Limited

Composición: Cada vial contiene pemetrexed disódico equivalente a 500 mg de pemetrexed

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Pemetrexed está indicado para:

Acta No. 03 de 2015

Página 424 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Mesotelioma pleural maligno:

En combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable que no han recibido quimioterapia previamente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas:

- En combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento como primera línea en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico de células no pequeñas, distintas de una histología celular predominantemente escamosa.
- En monoterapia para el tratamiento de mantenimiento del cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico de células no pequeñas, distintas de una histología celular predominantemente escamosa en pacientes cuya enfermedad no haya progresado inmediatamente después de una quimioterapia basada en platino.

En monoterapia para el tratamiento como segunda línea en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico de células no pequeñas, distintas de una histología celular predominantemente escamosa

Contraindicaciones: Si usted es hipersensible al Pemetrexed o a alguno de los otros ingredientes de la fórmula. Si usted está en periodo de lactancia. Concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla.

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:

- El desarrollo farmacéutico del producto de la referencia que confirma que Pemetrexed 500 mg de Sandoz es farmacéuticamente equivalente al producto de Eli Lilly Alimta®
- Inserto versión Agosto, 2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, en la que el interesado presenta una comparación de propiedades fisicoquímicas frente al producto innovador en donde no se observan diferencias significativas, y dada la forma farmacéutica del producto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con la solicitud de Registro Sanitario.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Agosto 2013, para el producto de la referencia.

3.2.17. JALRA® 50 mg TABLETAS (COMPRIMIDOS)

Expediente : 20005969

Radicado : 2014032934

Fecha : 2014/03/21

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada comprimido contiene 50 mg de vildagliptina

Forma farmacéutica: Tableta

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.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución comparativos allegados por el interesado bajo radicado No. 2014087332 de fecha 17/07/2014, con el fin de demostrar

Acta No. 03 de 2015

Página 426 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

que los lotes fabricados en el sitio de manufactura actual y el propuesto (Barcelona - España) son de calidad y características de disolución comparables.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la validación de la metodología analítica, indicando el tamaño de lote del cual se tomaron las muestras para el ensayo y los datos de potencia.

3.2.18. LETMAM LETROZOL 2.5 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20073093
Radicado : 15012361 / 2014164348
Fecha : 10/02/2014
Interesado : Novamed S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2.5 mg de letrozol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Adyuvante en el tratamiento de mujeres post menopáusicas con receptores positivos de cáncer temprano de seno.

Coadyuvante prolongado en el tratamiento hormono-dependiente de cáncer temprano de seno en mujeres post menopáusicas que han recibido terapia estándar previa con tamoxifeno por 5 años.

Tratamiento de primera línea en mujeres post menopáusicas en tratamiento hormono-dependiente de cáncer de seno avanzado.

Tratamiento en cáncer de seno avanzado en mujeres con desvío de estado menopáusico o artificialmente inducido después de progresión de la enfermedad o recaída que han sido previamente tratadas con terapia anti-estrógenos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al letrozol. Estado endocrino premenopáusico; embarazo, lactancia. Precauciones: insuficiencia renal: se deberá considerar cuidadosamente la relación entre riesgo/beneficio en las pacientes con una depuración (clearance) de la creatinina < 10 ml/min insuficiencia hepática: las pacientes con

Acta No. 03 de 2015

Página 427 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

insuficiencia hepática aguda (según la puntuación C de la escala de child-pugh) han de permanecer bajo estrecho seguimiento. Se deberá recomendar una anticoncepción adecuada en mujeres que potencialmente pueden quedar embarazadas, incluidas aquellas cuya edad se sitúa en torno a la menopausia (perimenopausia) o que acaban de iniciar la menopausia, y esta se debe continuar hasta que el estado postmenopáusico este plenamente establecido. Como letrozol reduce las concentraciones circulantes de estrógenos y puede provocar una disminución de la densidad mineral ósea, se recomienda supervisión de la salud ósea.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios de bioequivalencia, para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el estudio fue realizado en el 2007, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe garantizar que no se ha realizado ningún cambio en el proceso de fabricación que altere la absorción del fármaco.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. TRENTAL® 400 mg

Expediente : 40009
Radicado : 2014154991
Fecha : 2014/11/25
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene pentoxifilina 400 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Vasodilatador periférico.

Contraindicaciones: Infarto agudo del miocardio, hemorragia severa, embarazo, hipersensibilidad al medicamento, adminístrese con precaución en pacientes hipotensos o que estén recibiendo agentes antihipertensivos, en enfermedad coronaria severa y pacientes diabéticos. En la promoción al cuerpo médico debe advertirse que su eficacia depende de la capacidad funcional vascular.

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
- Información para prescribir según CCDS V05 de 09 de Mayo 2014 y CCDS Versión 04 de 18 de Febrero 2010. Revisión Octubre de 2014

Nuevas Indicaciones:

Vasodilatador periférico usado en:

- Enfermedad oclusiva arterial periférica (EOAP) de origen arteriosclerótico o diabético (por ejemplo, con claudicación intermitente y dolor en reposo).
- Lesiones tróficas (como úlceras en los miembros inferiores y gangrena)
- Enfermedad vascular cerebral

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, así:

- Modificación de Indicaciones
- Información para prescribir según CCDS V05 de 09 de Mayo 2014 y CCDS Versión 04 de 18 de Febrero 2010. Revisión Octubre de 2014

Nuevas Indicaciones:

Vasodilatador periférico usado en:

- Enfermedad oclusiva arterial periférica (EOAP) de origen arteriosclerótico o diabético (por ejemplo, con claudicación intermitente y dolor en reposo).
- Lesiones tróficas (como úlceras en los miembros inferiores y gangrena)
- Enfermedad vascular cerebral

3.3.2. ZEMPLAR® CÁPSULAS 2 µg

Expediente : 20069399

Radicado : 2014158600

Acta No. 03 de 2015

Página 429 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/12/02
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición: Cada cápsula blanda contiene paricalcitol 2 µg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica

Contraindicaciones: No debe ser administrado en pacientes con hipercalcemia o evidencia de toxicidad por vitamina D, embarazo y lactancia. Hipersensibilidad a alguno de los ingredientes del producto.

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 en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión CCDS03570214, Febrero 2014
- Información para prescribir versión CCDS03570214, Febrero 2014

Nuevas Indicaciones:

Pacientes con enfermedad Renal Crónica (ERC) Estadios 3 y 4:
Paricalcitol cápsulas está indicado para la prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con ERC estadios 3 y 4.

Pacientes con ERC Estadio 5:
Paricalcitol cápsulas está indicado para la prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con ERC estadio 5, en pacientes sometidos a hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP).

Nuevas Contraindicaciones:

Paricalcitol cápsulas no debe administrarse a pacientes con evidencia de toxicidad por vitamina D, hipercalcemia o hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de este producto.

Acta No. 03 de 2015

Página 430 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nuevas Advertencias y Precauciones:

La sobredosis aguda de paricalcitol puede causar hipercalcemia y requiere atención médica de urgencia. La supresión en exceso de la hormona paratiroidea puede resultar en elevaciones de los niveles de calcio sérico y puede provocar enfermedad por bajo recambio óseo. Se requiere la vigilancia del paciente y el ajuste de la dosis individualizada para alcanzar los criterios de valoración fisiológicos apropiados.

La hipercalcemia crónica puede conducir a calcificación vascular generalizada y otras calcificaciones de tejido blando.

Si se desarrolla hipercalcemia clínicamente significativa y el paciente recibe un quelante de fósforo a base de calcio, la dosis del fosfato de fosfato a base de calcio debe ser reducida o interrumpida.

La toxicidad por digitálicos se ve incrementada por hipercalcemia de cualquier etiología, de tal manera que debe tenerse precaución cuando el digitálico es administrado concomitantemente con paricalcitol.

Pruebas de laboratorio:

Durante la dosis inicial o después de cualquier ajuste en la dosificación del medicamento, el calcio sérico, fósforo sérico y los niveles de HPTi sérico o plasmático deben ser vigilados al menos cada dos semanas durante 3 meses luego del inicio de la terapia con paricalcitol o luego del ajuste de dosis en la terapia de paricalcitol, luego en forma mensual por 3 meses y cada 3 meses a partir de entonces.

En pacientes con tratamiento de prediálisis, Paricalcitolasí como otros activadores del receptor de la vitamina D, pueden incrementar la creatinina sérica (y por tanto disminuir la GFR estimada [eGFR, por sus siglas en inglés]) sin cambiar la tasa real de filtración glomerular (GFR, por sus siglas en inglés).

Interacciones fármaco-fármaco:

La toxicidad por digitálicos se ve incrementada por hipercalcemia de cualquier etiología, de tal manera que debe tenerse precaución cuando el digitálico es administrado concomitantemente con paricalcitol.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco demostró que ketoconazol casi duplicó el área bajo la curva de concentración-tiempo ($ABC_{0-\infty}$) de paricalcitol. Se sabe que el

ketoconazol es un inhibidor no específico de varias enzimas del citocromo P450. Los datos disponibles *in vivo* e *in vitro* sugieren que el ketoconazol puede interactuar con las enzimas que son responsables del metabolismo de paricalcitol y otros análogos de la vitamina D. Se debe ejercer cuidado mientras se administra paricalcitol con ketoconazol y otros inhibidores potentes de la CYP3A4.

El fosfato o los productos medicinales con vitamina D con prescripción no deben administrarse concomitantemente con paricalcitol debido a riesgo incrementado de desarrollar hipercalcemia o de elevación del producto $\text{Ca} \times \text{P}$.

La administración concomitante de dosis altas de preparaciones con calcio o diuréticos tiacídicos con paricalcitol puede incrementar el riesgo de hipercalcemia.

Las preparaciones con magnesio (por ejemplo, antiácidos) no deben administrarse concomitantemente con paricalcitol, porque puede presentarse hipermagnesemia.

Las preparaciones con aluminio (por ejemplo, antiácidos, quelantes de fósforo) no deben administrarse crónicamente con paricalcitol, ya que puede presentarse aumento de los niveles de aluminio en sangre y toxicidad ósea por aluminio.

Los fármacos que deterioran la absorción intestinal de vitaminas solubles en grasa, como la colestiramina, pueden interferir con la absorción de Zemplanr Cápsulas.

No se espera que paricalcitol inhiba la depuración de los fármacos metabolizados por las enzimas CYP3A, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1 del citocromo P450 ni inducir la depuración del fármaco metabolizado por la CYP2B6, CYP2C9 o CYP3A.

Embarazo y lactancia:

No hay datos adecuados del uso de paricalcitol en mujeres embarazadas.

El paricalcitol ha demostrado causar mínimas disminuciones de la viabilidad fetal (5%) cuando se administró diariamente a conejos a dosis de 0.5 veces la dosis humana, una dosis de 14 mg ó 0.24 mcg/Kg (con base en el área de superficie corporal, mcg/m²) y cuando fue administrado a ratas a dosis de dos veces 0.24 mcg/Kg la dosis humana (con base en el área de superficie corporal, mcg/m²). A la dosis mayor probada, 20 mcg/Kg administrada tres veces por semana en ratas (13 veces la dosis humana de 14 mcg basada en el área de superficie corporal, mcg/m²), una dosis que fue maternalmente tóxica y que se sabe que produce hipercalcemia, hubo un incremento significativo de la mortalidad en ratas recién nacidas. No se observaron otros efectos en el desarrollo de

crías recién nacidas. Paricalcitol no fue teratogénico a las dosis probadas (3 mcg/Kg para ratas y 0.3 mcg/Kg para conejos).

Paricalcitol (dosis de 20mcg/Kg) ha mostrado que cruza la barrera placentaria en ratas, sin embargo la concentración de paricalcitol en el feto fue menor a la del plasma materno, lo que sugiere cierto grado de barrera placentaria.

Paricalcitol cápsulas no debe usarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Lactancia:

Estudios en ratas han demostrado que el paricalcitol está presente en la leche. No se conoce si el paricalcitol es excretado en la leche humana. En pacientes que dan de lactar, la decisión debe ser tomada si se discontinúa la lactancia o se discontinúa el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

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, así:

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Inserto versión CCDS03570214, Febrero 2014**
- **Información para prescribir versión CCDS03570214, Febrero 2014**

Nuevas Indicaciones:

Pacientes con enfermedad Renal Crónica (ERC) Estadios 3 y 4:
Paricalcitol cápsulas está indicado para la prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con ERC estadios 3 y 4.

Pacientes con ERC Estadio 5:
Paricalcitol cápsulas está indicado para la prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con ERC estadio 5, en pacientes sometidos a hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP).

Nuevas Contraindicaciones:

Paricalcitol cápsulas no debe administrarse a pacientes con evidencia de toxicidad por vitamina D, hipercalcemia o hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de este producto.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

La sobredosis aguda de paricalcitol puede causar hipercalcemia y requiere atención médica de urgencia. La supresión en exceso de la hormona paratiroidea puede resultar en elevaciones de los niveles de calcio sérico y puede provocar enfermedad por bajo recambio óseo. Se requiere la vigilancia del paciente y el ajuste de la dosis individualizada para alcanzar los criterios de valoración fisiológicos apropiados.

La hipercalcemia crónica puede conducir a calcificación vascular generalizada y otras calcificaciones de tejido blando.

Si se desarrolla hipercalcemia clínicamente significativa y el paciente recibe un quelante de fósforo a base de calcio, la dosis del fosfato de fosfato a base de calcio debe ser reducida o interrumpida.

La toxicidad por digitálicos se ve incrementada por hipercalcemia de cualquier etiología, de tal manera que debe tenerse precaución cuando el digitálico es administrado concomitantemente con paricalcitol.

Pruebas de laboratorio:

Durante la dosis inicial o después de cualquier ajuste en la dosificación del medicamento, el calcio sérico, fósforo sérico y los niveles de HPTi sérico o plasmático deben ser vigilados al menos cada dos semanas durante 3 meses luego del inicio de la terapia con paricalcitol o luego del ajuste de dosis en la terapia de paricalcitol, luego en forma mensual por 3 meses y cada 3 meses a partir de entonces.

En pacientes con tratamiento de prediálisis, Paricalcitol así como otros activadores del receptor de la vitamina D, pueden incrementar la creatinina sérica (y por tanto disminuir la GFR estimada [eGFR, por sus siglas en inglés]) sin cambiar la tasa real de filtración glomerular (GFR, por sus siglas en inglés).

Interacciones fármaco-fármaco:

La toxicidad por digitálicos se ve incrementada por hipercalcemia de cualquier etiología, de tal manera que debe tenerse precaución cuando el digitálico es administrado concomitantemente con paricalcitol.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco demostró que ketoconazol casi duplicó el área bajo la curva de concentración-tiempo ($ABC_{0-\infty}$) de paricalcitol. Se sabe que el ketoconazol es un inhibidor no específico de varias enzimas del citocromo P450. Los datos disponibles *in vivo* e *in vitro* sugieren que el ketoconazol puede interactuar con las enzimas que son responsables del metabolismo de paricalcitol y otros análogos de la vitamina D. Se debe ejercer cuidado mientras se administra paricalcitol con ketoconazol y otros inhibidores potentes de la CYP3A4.

El fosfato o los productos medicinales con vitamina D con prescripción no deben administrarse concomitantemente con paricalcitol debido a riesgo incrementado de desarrollar hipercalcemia o de elevación del producto $Ca \times P$.

La administración concomitante de dosis altas de preparaciones con calcio o diuréticos tiacídicos con paricalcitol puede incrementar el riesgo de hipercalcemia.

Las preparaciones con magnesio (por ejemplo, antiácidos) no deben administrarse concomitantemente con paricalcitol, porque puede presentarse hipermagnesemia.

Las preparaciones con aluminio (por ejemplo, antiácidos, quelantes de fósforo) no deben administrarse crónicamente con paricalcitol, ya que puede presentarse aumento de los niveles de aluminio en sangre y toxicidad ósea por aluminio.

Los fármacos que deterioran la absorción intestinal de vitaminas solubles en grasa, como la colestiramina, pueden interferir con la absorción de Zemplanr Cápsulas.

No se espera que paricalcitol inhiba la depuración de los fármacos metabolizados por las enzimas CYP3A, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1 del citocromo P450 ni inducir la depuración del fármaco metabolizado por la CYP2B6, CYP2C9 o CYP3A.

Embarazo y lactancia:

No hay datos adecuados del uso de paricalcitol en mujeres embarazadas.

El paricalcitol ha demostrado causar mínimas disminuciones de la viabilidad fetal (5%) cuando se administró diariamente a conejos a dosis de 0.5 veces la dosis humana, una dosis de 14 mg ó 0.24 mcg/Kg (con base en el área de superficie

corporal, mcg/m²) y cuando fue administrado a ratas a dosis de dos veces 0.24 mcg/Kg la dosis humana (con base en el área de superficie corporal, mcg/m²). A la dosis mayor probada, 20 mcg/Kg administrada tres veces por semana en ratas (13 veces la dosis humana de 14 mcg basada en el área de superficie corporal, mcg/m²), una dosis que fue maternalmente tóxica y que se sabe que produce hipercalcemia, hubo un incremento significativo de la mortalidad en ratas recién nacidas. No se observaron otros efectos en el desarrollo de crías recién nacidas. Paricalcitol no fue teratogénico a las dosis probadas (3 mcg/Kg para ratas y 0.3 mcg/Kg para conejos).

Paricalcitol (dosis de 20mcg/Kg) ha mostrado que cruza la barrera placentaria en ratas, sin embargo la concentración de paricalcitol en el feto fue menor a la del plasma materno, lo que sugiere cierto grado de barrera placentaria.

Paricalcitol cápsulas no debe usarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Lactancia:

Estudios en ratas han demostrado que el paricalcitol está presente en la leche. No se conoce si el paricalcitol es excretado en la leche humana. En pacientes que dan de lactar, la decisión debe ser tomada si se discontinúa la lactancia o se discontinúa el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

3.3.3. SIMPONI® SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg

Expediente : 20018951
Radicado : 2014157714
Fecha : 2014/11/28
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada o cada pluma precargada con jeringa prellenada contiene 50 mg de golimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Artritis Reumatoide (AR):

Simponi®, en combinación con metotrexato (mtx), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (fames), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Artritis psoriásica (APS):

Simponi®, en combinación con mtx, está indicado para el tratamiento de artritis psoriasisica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (fames), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Espondilitis anquilosante (EA):

Simponi® está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No se recomienda el uso de Simponi en mujeres embarazadas y en lactancia. Niños 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
- Inserto versión enero 17 de 2014
- Información para prescribir versión enero 17 de 2014

Nuevas Indicaciones:

Artritis reumatoide (AR):

Simponi®, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Artritis Psoriásica (APs):

Simponi®, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriasisica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Acta No. 03 de 2015

Página 437 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Espondilitis anquilosante (EA):

Simponi® está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Colitis ulcerativa:

Tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

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, así:

- Modificación de Indicaciones
- Inserto versión enero 17 de 2014
- Información para prescribir versión enero 17 de 2014

Nuevas Indicaciones:

Artritis reumatoide (AR):

Simponi®, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Artritis Psoriásica (APs):

Simponi®, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Espondilitis anquilosante (EA):

Simponi® está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Colitis ulcerativa:

Tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

Así mismo la Sala informa que la Posología y forma de administración para el producto de la referencia debe quedar así:

Simponi se administra mediante inyección subcutánea o infusión intravenosa

Pacientes adultos con:

- **Artritis reumatoide:**

Inyección subcutánea

50mg de Simponi administrados mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Infusión Intravenosa

2mg/kg de Simponi administrados mediante infusión intravenosa en la semana 0 y 4, y después cada 8 semana

No hay estudios clínicos que soporten la relación entre la vía de administración 1.V. y la subcutánea.

- **Artritis psoriásica/espondilitis anquilosante:**

50mg de Simponi administrados mediante inyección subcutánea a una vez al mes, el mismo día de cada mes.

- **Colitis Ulcerativa:**

Paciente con peso corporal menor de 80 kg

Administrar inicialmente 200 mg de Simponi, seguidos por 100 mg a la semana 2 y después de eso 50 mg cada 4 semanas.

Pacientes con peso corporal mayor de 80 kg

Administrar inicialmente 200 mg de Simponi, seguidos por 100 mg a la semana 2 y luego 100 mg cada 4 semanas.

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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las semanas 12 a la 14 de tratamiento (Después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Método de administración:

Simponi debe utilizarse bajo la guía de supervisión de un médico.

Inyección Subcutánea:

Tras recibir el entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea, el paciente puede auto inyectarse Simponi, si el medico determina que es lo adecuado, bajo el seguimiento médico necesario.

Se informara a los pacientes que deben inyectarse la cantidad completa de Simponi según las instrucciones que figuran en Instrucciones para inyectar simponi con la pluma autoinyectable / Precargada de uso único smartject.

Infusión Intravenosa

La infusión intravenosa de Simponi debe ser administrada por profesionales de la salud cuidadosamente entrenados para detectar cualquier evento relacionado con la infusión.

**3.3.4. BACTRIM® F- ROCHE COMPRIMIDOS
BACTRIM® SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mL.
BACTRIM® F SUSPENSIÓN
BACTRIM® ROCHE SUSPENSIÓN
BACTRIM® "ROCHE" TABLETAS**

Expediente : 34239 / 32695 / 54532 / 38360 / 38361
Radicado : 2014171315 / 2014171305 / 2014171317 / 2014171321 / 2014171325
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol
Cada ampolla por 5 mL contiene 80 mg de trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol
Cada 100 mL contiene 1.6 g de trimetoprim y 8 g de sulfametoxazol
Cada 100 mL de suspensión contiene 800 mg de trimetoprim y 4000 mg de sulfametoxazol

Acta No. 03 de 2015

Página 440 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cada tableta contiene 80 mg de trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol

Forma farmacéutica: Tableta, Solución inyectable, Suspensión oral

Indicaciones: Infecciones del tracto genitourinario y respiratorio causadas por gérmenes sensibles al sulfametoxazol y trimetoprima.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, recién nacidos, embarazo, insuficiencia hepática y/o renal. Adminístrese con precaución a pacientes con discrasias sanguíneas.

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 las indicaciones
- Modificación de las contraindicaciones y advertencias
- Información para prescribir versión CDS 4.0 de Junio del 2014
-

Nuevas indicaciones:

Administración oral e infusión intravenosa

Bactrim sólo debe prescribirse cuando, a juicio del médico, los beneficios del tratamiento sobrepasen a los riesgos; debe considerarse asimismo si sería conveniente utilizar un único agente antibacteriano eficaz.

Dado que la sensibilidad in vitro de las bacterias a los antibióticos varía en función del lugar y del tiempo, a la hora de seleccionar el tratamiento antibiótico debe tenerse siempre en cuenta la situación local.

Infecciones respiratorias y otitis

Agudización de una bronquitis crónica, cuando haya buenas razones para preferir la asociación TMP-SMZ a un solo antibiótico.

Otitis media en niños cuando haya buenas razones para preferir la asociación TMP-SMZ a un solo antibiótico.

Tratamiento y profilaxis (primaria y secundaria) de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en adultos y niños.

Infecciones urogenitales
Infecciones urinarias y chancroide.

Infecciones gastrointestinales
Fiebre tifoidea, fiebre paratifoidea, shigelosis (cepas sensibles de *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei* cuando esté indicado un tratamiento antibacteriano), diarrea del viajero por *Escherichia coli* enterotoxígena y cólera (como medida complementaria de la reposición hidroelectrolítica).

Otras infecciones bacterianas
Infecciones por un amplio arco de gérmenes (administración posiblemente en combinación con la de otros antibióticos), por ejemplo: brucelosis, osteomielitis aguda o crónica, nocardiosis, micetoma, toxoplasmosis y blastomycosis sudamericana.

Infusión intravenosa exclusivamente
Septicemia.

Nuevas Contraindicaciones:

Bactrim está contraindicado en pacientes con un daño importante del parénquima hepático.

Bactrim también está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave cuando no puedan monitorizarse los valores plasmáticos.

Tampoco debe utilizarse Bactrim en caso de hipersensibilidad a alguno de sus principios activos o excipientes.

Bactrim no debe administrarse a lactantes durante las primeras 6 semanas de vida.

Debe evitarse la combinación de Bactrim y dofetilida

Nuevas Advertencias: Adminístrese con precaución en pacientes con discrasias sanguíneas. 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, así:

- **Modificación de las Indicaciones**
- **Modificación de las Contraindicaciones y Advertencias**
- **Información para prescribir versión CDS 4.0 de Junio del 2014**

Nuevas Indicaciones:

Acta No. 03 de 2015

Página 442 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Administración oral e infusión intravenosa

Bactrim sólo debe prescribirse cuando, a juicio del médico, los beneficios del tratamiento sobrepasen a los riesgos; debe considerarse asimismo si sería conveniente utilizar un único agente antibacteriano eficaz.

Dado que la sensibilidad in vitro de las bacterias a los antibióticos varía en función del lugar y del tiempo, a la hora de seleccionar el tratamiento antibiótico debe tenerse siempre en cuenta la situación local.

Infecciones respiratorias y otitis

Agudización de una bronquitis crónica, cuando haya buenas razones para preferir la asociación TMP-SMZ a un solo antibiótico.

Otitis media en niños cuando haya buenas razones para preferir la asociación TMP-SMZ a un solo antibiótico.

Tratamiento y profilaxis (primaria y secundaria) de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en adultos y niños.

Infecciones urogenitales

Infecciones urinarias y chancroide.

Infecciones gastrointestinales

Fiebre tifoidea, fiebre paratifoidea, shigelosis (cepas sensibles de *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei* cuando esté indicado un tratamiento antibacteriano), diarrea del viajero por *Escherichia coli* enterotoxígena y cólera (como medida complementaria de la reposición hidroelectrolítica).

Otras infecciones bacterianas

Infecciones por un amplio arco de gérmenes (administración posiblemente en combinación con la de otros antibióticos), por ejemplo: brucelosis, osteomielitis aguda o crónica, nocardiosis, micetoma, toxoplasmosis y blastomycosis sudamericana.

Infusión intravenosa exclusivamente

Septicemia.

Nuevas Contraindicaciones:

Bactrim está contraindicado en pacientes con un daño importante del parénquima hepático.

Bactrim también está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave cuando no puedan monitorizarse los valores plasmáticos.

Tampoco debe utilizarse Bactrim en caso de hipersensibilidad a alguno de sus principios activos o excipientes.

Bactrim no debe administrarse a lactantes durante las primeras 6 semanas de vida. Debe evitarse la combinación de Bactrim y dofetilida

Nuevas Advertencias: Adminístrese con precaución en pacientes con discrasias sanguíneas. Embarazo.

3.3.5. SULZINC

Expediente : 20070341

Radicado : 2013140899

Fecha : 2013/12/02

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta recubierta contiene 54,8 mg de sulfato de zinc monohidratado equivalente a 20 mg de zinc elemental

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de la diarrea persistente en niños.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

El grupo de registros sanitarios de la dirección de medicamentos y productos biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones para el producto de la referencia, ya que verificando actas se recomendó por parte de sala para productos de igual forma farmacéutica e igual concentración (tableta sulfato de zinc equivalente a 20 mg de Zinc elemental) en las actas No. 42 de 2010 numeral 3.1.2.3. y No. 48 de 2013 numeral 3.11.4. la siguiente indicación: "Coadyuvante en el manejo de la diarrea persistente en niños".

Pero el interesado insiste en que se apruebe para su producto las indicaciones recomendadas en acta 45 de 2013 numeral 3.3.10 las cuales son para una forma

farmacéutica y concentración de producto diferentes (Solución oral sulfato de zinc 2 mg/ml)

Hay que tener en cuenta que la solución oral indica que se trata de sulfato de zinc y no se muestra equivalencia a zinc elemental mientras que las tabletas sí.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, ratifica que las indicaciones aprobadas para el producto de la referencia son las relacionadas en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.3.10.:

- Coadyuvante en el manejo de la diarrea persistente y de la diarrea aguda.
- Tratamiento y prevención de los estados de deficiencia comprobada de zinc en situaciones de riesgo.

3.3.6. ESTROGEL

Expediente : 20010099
Radicado : 2014138344
Fecha : 2014/10/24
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada 100 g contiene estradiol hemihidrato equivalente a estradiol anhidro 60 mg

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Tratamiento de vaginitis atrófica y uretritis atrófica posmenopausica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, carcinoma de endometrio, endometriosis, hemorragia vaginal de origen desconocido.

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:

- Ampliación de indicaciones
- Información para prescribir versión 20/08/2014
- Inserto versión I363-01

Acta No. 03 de 2015

Página 445 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nuevas Indicaciones:

- Terapia de Reemplazo Hormonal (Siglas en Inglés HRT) para la deficiencia de estrógeno y síntomas debidos a la deficiencia de estrógeno, especialmente los relacionados a la menopausia natural o artificial: síntomas vasomotores (oleadas de calor, sudoración nocturna) síntomas tróficos genito-uritarios (atrofia vulvo-vaginal, dispareunia, incontinencia urinaria) y síntomas psicológicos (disturbios del sueño, astenia, etc.);
- Prevención de la osteoporosis post menopausia para mujeres con alto riesgo de fracturas y que no toleran otros medicamentos aprobados para la prevención de la osteoporosis o para quienes están contraindicados estos medicamentos
- Tratamiento de vaginitis atrófica y uretritis atrófica posmenopáusica

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:

Nuevas Indicaciones:

- Terapia de Reemplazo Hormonal (Siglas en Inglés HRT) para la deficiencia de estrógeno y síntomas debidos a la deficiencia de estrógeno, especialmente los relacionados a la menopausia natural o artificial: síntomas vasomotores (oleadas de calor, sudoración nocturna) síntomas tróficos genito-uritarios (atrofia vulvo-vaginal, dispareunia, incontinencia urinaria) y síntomas psicológicos (disturbios del sueño, astenia, etc.);
- Tratamiento de vaginitis atrófica y uretritis atrófica posmenopáusica
- Prevención de la osteoporosis post menopausia para mujeres con alto riesgo de fracturas y que no toleran otros medicamentos aprobados para la prevención de la osteoporosis o para quienes están contraindicados estos medicamentos

Nuevas Posología y Método de Administración

Vía transdérmica

La posología varía de acuerdo a cada individuo

Para el tratamiento de síntomas post menopaúsicos, a dosis mínima eficiente es de 1.25 g de gel por día (=0.75 mg de estradiol) y debe ser prescrita durante 21 a

Acta No. 03 de 2015

Página 446 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

28 días per mes. La dosis varía de acuerdo a las necesidades del paciente; la dosis promedio es de 2.5 g por día. Para el inicio y seguimiento del tratamiento de los síntomas relacionados a la menopausia, la dosis mínima eficiente debe ser administrada durante el menor tiempo posible.

No se recomienda el tratamiento continuo con estrógeno sin cubrimiento paralelo de progesterona, debido a los riesgos al endometrio (hiperplasia glanduloquística, displasia con riesgo eventual alto de carcinoma endometrial); el tratamiento se debe continuar por lo menos durante tres semanas consecutivas seguido de una semana de interrupción del tratamiento en asociación con una progesterona por vía oral durante 12 a 14 días por mes. El tratamiento se puede aplicar eventualmente desde el día 1 al día 24 del mes en asociación con progesterona oral. Pueden ocurrir hemorragias severas durante la semana que se interrumpe el tratamiento. Solo se recomienda utilizar progestágenos autorizados en asociación a un estrógeno.

El tratamiento continuo con estrógenos, puede ser sin embargo recomendado, en los casos de mujeres que tienen histerectomía o cuando los síntomas de insuficiencia pronunciada de estrógeno reaparecen cuando se interrumpe el tratamiento. En el último caso, se puede administrar progesterona en los primeros 12 a 14 días de cada mes. Si se ha diagnosticado previamente una endometriosis, no se recomienda administrar un progestágeno a mujeres con histerectomía.

Si es necesario, la dosis se puede adaptar después de 2 a 3 ciclos de tratamiento de acuerdo a los síntomas clínicos. Esto es:

- Una reducción de la dosis en caso de síntomas de hiperestrogenia, tales como tensión mamaria, inflamación abdominal y pélvica, ansiedad, nerviosismo o agresividad.
- Un incremento en la dosis en caso de síntomas de hipo-estrogenia tales como persistencia de oleadas de calor, sequedad de la vagina, cefaleas, disturbios del sueño, astenia, tendencia a la depresión.

Si se omite una dosis, no doblar la dosis al día siguiente para retomar la dosis olvidada. Si su siguiente dosis es a menos de 12 horas, espere al siguiente tiempo de aplicación. Si sus dosis está a más de 12 horas, aplicar la dosis olvidada inmediatamente y aplique la siguiente dosis a la hora habitual. Olvidar una dosis puede incrementar la probabilidad de manchado o de sangrado.

Se recomienda que usted esparza la dosis lo más ampliamente posible preferiblemente en el ante-brazo, brazos y/o hombros o a lo largo de una gran superficie de piel intacta. Se debe evitar la aplicación en los senos o en la mucosa vulvar o vaginal.

La aplicación de Estrogel se debe hacer:

- Por el mismo paciente en la piel limpia
- En la mañana o en la noche, preferiblemente después del baño y a la misma hora cada día.

Si persiste una consistencia pegajosa por más de tres minutos después de la aplicación, esto indica que la superficie cubierta es muy pequeña. Tratar de esparcir el gel más ampliamente en la siguiente aplicación.

3.3.7. CIMZIA®

Expediente : 20014965
Radicado : 2014171160
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada vial con 1 mL de solución contiene 200 mg de certolizumab pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la artritis reumatoidea.

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

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
- Inserto versión CCDSC2014-013
- Información para prescribir versión CCDSC2014-013

Acta No. 03 de 2015

Página 448 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nuevas indicaciones:

Artritis reumatoide

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

Espondiloartritis axial

Cimzia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica.

CONCEPTO: Revisada la documentación presentada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el estudio allegado es insuficiente para determinar la verdadera utilidad del producto de la referencia en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiológica), teniendo en cuenta el número de pacientes incluidos (107 recibieron placebo, 111 recibieron 200mg del producto cada dos semanas y 107 recibieron 400mg cada mes); de los últimos grupos mencionados, completaron el estudio a 24 meses, 105 y 98, respectivamente. De los pacientes en estudio, más del 86% continuaron recibiendo AINES y más del 27% continuaron recibiendo fármacos modificadores de la enfermedad (sulfasalazina, metotrexate e hidroxicloquina), sin que se evidencie en el análisis la significatividad de la respuesta específica al producto de la referencia. Asimismo, falta información suficiente para demostrar su utilidad en el uso a largo plazo, teniendo en cuenta el manejo crónico de las indicaciones propuestas, y para evaluar las respuestas objetivas por subpoblaciones, debido al bajo número de pacientes al realizar la estratificación.

En cuanto a la indicación de Artritis reumatoide, la Sala recomienda aprobar la nueva redacción, quedando así:

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

3.3.8. FLUIMUCIL® 300 mg /3 mL INYECTABLE

Expediente : 19940454

Radicado : 2013119898

Acta No. 03 de 2015

Página 449 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/06/05
Interesado : Zambon Colombia S.A.

Composición: Cada ampolla por 3 mL contiene 300 mg de N-acetilcisteína

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de intoxicación con acetaminofén.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria severa y a pacientes asmáticos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.3.7., con el fin de continuar con la aprobación la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas Indicaciones:

Tabletas y Granulado:

- Mucolítico
- La N-acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nepropatía.

Ampollas:

- Coadyuvante en la intoxicación por acetaminofén.
- La N-acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nepropatía.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto con el fin de revisar la documentación completa.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. JAKAVI® 5 mg TABLETAS

Acta No. 03 de 2015

Página 450 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20085293
Radicado : 2014166049
Fecha : 15/12/2014
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición: Cada tableta contiene 5mg de Ruxolitinib

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Mielofibrosis: Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática).

Policitemia vera: Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

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

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:

- Aprobación de las Contraindicaciones.
- Aprobación del inserto versión 1.3 de 10/jul-2014
- Aprobación de la información para prescribir versión 1.3 de 10/jul-2014
- Aprobación de la información sucinta versión 1.3 de 10/jul-2014

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

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- Disminuciones en el hemograma:

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas tales como trombocitopenia, anemia y neutrocitopenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas ($<200\ 000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante la terapia.

Acta No. 03 de 2015

Página 451 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas

Los pacientes que padezcan anemias pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutrocitopenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] $<500/\text{mm}^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Infecciones:

Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves por bacterias, micobacterias, hongos y virus en el paciente. Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Hay que estar atentos a la posible existencia de una tuberculosis latente o activa. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado sin demora.

Herpes zóster:

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con mielofibrosis que recibían ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección.

Cáncer de piel no melanocítico:

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxiurea en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha habido una respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

Poblaciones especiales:

- Disfunción renal:

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis. Las dosis ulteriores (una sola dosis de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con mielofibrosis, y una sola dosis de 10 mg o dos dosis de 5 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con policitemia vera) deben administrarse únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

- Disfunción hepática:

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Interacciones

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes del CYP3A4, se ha de reducir la dosis un 50%

Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del 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, así:

- **Modificación de Contraindicaciones, Precacuciones y Advertencias.**
- **Inserto versión 1.3 de 10/jul-2014**
- **Información para prescribir versión 1.3 de 10/jul-2014**
- **Información sucinta versión 1.3 de 10/jul-2014**

Acta No. 03 de 2015

Página 453 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- **Disminuciones en el hemograma:**

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas tales como trombocitopenia, anemia y neutrocitopenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas ($<200\,000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas

Los pacientes que padezcan anemias pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutrocitopenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] $<500/\text{mm}^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Infecciones:

Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves por bacterias, micobacterias, hongos y virus en el paciente. Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Hay que estar atentos a la posible existencia de una tuberculosis latente o activa. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado sin demora.

Herpes zóster:

Acta No. 03 de 2015

Página 454 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con mielofibrosis que recibían ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección.

Cáncer de piel no melanocítico:

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxiurea en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha habido una respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

Poblaciones especiales:

- Disfunción renal:

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis. Las dosis ulteriores (una sola dosis de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con mielofibrosis, y una sola dosis de 10 mg o dos dosis de 5 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con policitemia vera) deben administrarse únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

- Disfunción hepática:

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Interacciones

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes del CYP3A4, se ha de reducir la dosis un 50%

Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

3.4.2. ULTIVA INYECTABLE 1 mg ULTIVA INYECTABLE 2 mg ULTIVA INYECTABLE 5 mg

Expediente : 209801- 209802- 209803
Radicado : 2014163631- 2014163633- 2014163634
Fecha : 11/12/2014
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 1mg de Remifentanil Clorhidrato

Cada vial contiene 2mg de Remifentanil Clorhidrato

Cada vial contiene 5mg de Remifentanil Clorhidrato

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Agente analgésico para uso durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general.

Para la continuación de la alagesia durante el periodo postopertorio inmediato bajo cuidadosa supervisión durante la transición hacia una analgesia de acción más prolongada. Suministro de analgesia y sedación en pacientes mecánicamente ventilados en la unidad de cuidado intensivo, uci. Uso durante la anestesia en cirugía cardíaca y para el mantenimiento de la anestesia en pacientes pediátricos de 1-12 años de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto o sus análogos. No utilizar en anestesia epidural e intratecal ni como agente en la anesteis general. Embarazo y lactana. No es recomendable para ser utilizado durante el trabajo de parto en la cesárea. Debe ser administrado solamente en presencia de un equipo completo de monitoreo y soporte de las funciones respiratorias cardiovasculares y por

personas entrenadas. La incidencia de la rigidez muscular está relacionada con la dosis y la tasa de administración por lo tanto las infusiones en bolo deberán ser administradas en un tiempo no menor de 30 segundos.

Los pacientes debilitados hipovolemicos o anciano pueden ser más sensibles a complicaciones cardiovasculares.

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:

- Aprobación de la Nueva dosificación.
- Aprobación de Precauciones y Advertencias.
- Aprobación de las Incompatibilidades.
- Aprobación del Inserto versión GDS16/IP104 de 25 Septiembre de 2014.
- Aprobación de la Información para prescribir versión GDS16/IP104 de 25 Septiembre de 2014.

Nuevas dosificación:

Dosis y Administración

Ultiva debe administrarse únicamente en servicios completamente equipados para la vigilancia y el soporte de las funciones cardiovascular y respiratoria, y por personas capacitadas específicamente para usar fármacos anestésicos y reconocer y tratar los efectos adversos esperados de los opioides potentes, con inclusión de la reanimación respiratoria y cardiaca. Tal capacitación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía respiratoria permeable y una ventilación asistida.

Las infusiones continuas de Ultiva deben administrarse mediante un dispositivo de infusión calibrado a una línea I.V., de flujo rápido, o a través de una línea i.v. dedicada especialmente. Esta línea de infusión debe estar conectada a la cánula venosa, o estar cerca de la misma y preparada para minimizar la posibilidad de un espacio muerto.

Se debe tener cuidado, tanto en evitar la obstrucción o desconexión de las líneas de infusión, como al limpiar las líneas para retirar los residuos de Ultiva después de su uso.

Ultiva sólo debe utilizarse vía intravenosa, por lo cual no se debe administrar mediante inyección epidural o intratecal.

Después de su reconstitución, Ultiva para inyección es estable durante un periodo de 24 horas, a temperatura ambiente (25°C), y se recomienda diluir adicionalmente 20 a 250 microgramos/ml (50 microgramos/ml es la dilución recomendada para adultos, y 20 a 25 microgramos/ml para pacientes pediátricos de un año de edad o mayores) con uno de los siguientes líquidos intravenosos, listados a continuación:

- Agua esterilizada para inyección
- Dextrosa al 5% para inyección
- Dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0.9% para inyección
- Cloruro de sodio al 0.9% para inyección
- Cloruro de sodio al 0.45% para inyección.

La administración de Ultiva durante la anestesia general debe individualizarse con base en la respuesta del paciente. No se recomienda para emplearse como único agente en anestesia general.

Anestesia general

- Adultos:

La siguiente tabla resume las velocidades de infusión iniciales y los límites de la dosis.

Directrices para la dosificación en adultos

Indicación	Infusión en bolo de remifentanil (microgramos/kg)	Infusión continua de remifentanil (microgramos/kg/min)	
		Velocidad Inicial	Límites
Inducción de anestesia en pacientes ventilados	<u>1</u> (administrar durante no menos de 30 segundos)	0.5 a 1	–
Mantenimiento de anestesia en pacientes ventilados			
Óxido nitroso (66%)	0.5 a 1	0.4	0.1 a 2
Isoflurano (dosis inicial 0.5MAC)	0.5 a 1	0.25	0.05 a 2
Propofol (dosis inicial 100 microgramos/kg/min)	0.5 a 1	0.25	0.05 a 2

Anestesia en ventilación espontánea	No se recomienda	0.04	0.025 a 0.1
Continuación de la analgesia al período postoperatorio inmediato	No se recomienda	0.1	0.025 a 0.2

Cuando se administra con infusión en bolo en la inducción, Ultiva debe administrarse durante un lapso no inferior a 30 segundos.

Administrado a las dosis recomendadas anteriormente, Ultiva reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico requerido para mantener la anestesia. Por tanto, el isoflurano y el propofol deben administrarse según las recomendaciones anteriores para evitar una profundidad excesiva de la anestesia. No se dispone de datos sobre recomendaciones de dosificación concernientes al uso simultáneo de otros hipnóticos con Ultiva.

Inducción de la anestesia:

En la inducción de la anestesia, Ultiva debe administrarse con un agente hipnótico, como propofol, tiopentona o isoflurano. Ultiva puede administrarse a una velocidad de infusión de 0.5 a 1 microgramos/kg/min, con o sin una infusión en bolo inicial de 1 microgramo/kg, durante un lapso no inferior a 30 segundos. Si ha de realizarse una intubación endotraqueal después de transcurrir más de 8 a 10 minutos a partir de la iniciación de la infusión de Ultiva, entonces no es necesario practicar una infusión en bolo.

Mantenimiento de la anestesia:

Después de la intubación endotraqueal, es necesario disminuir la velocidad de infusión de Ultiva, de acuerdo a la técnica anestésica y en la forma indicada en la tabla de arriba. Debido a la rápida iniciación y corta duración de la acción del remifentanil, la velocidad de administración durante la anestesia puede titularse ascendentemente, en incrementos de 25% a 100%, o descendientemente, en reducciones de 25% a 50%, cada 2 a 5 minutos, para alcanzar el nivel deseado de respuesta μ -opioide. En respuesta a una anestesia ligera, es posible administrar infusiones complementarias en bolo cada 2 a 5 minutos.

Anestesia en pacientes anestesiados, en respiración espontánea y con vías respiratorias aseguradas (p.ej., anestesia con mascarilla laríngea)

La anestesia en pacientes anestesiados, en respiración espontánea y con vías respiratorias aseguradas, es probable que ocurra una depresión respiratoria. Es necesario tener un cuidado especial al ajustar la dosis a los requerimientos del paciente, ya que puede requerirse un soporte ventilatorio. La velocidad inicial de infusión recomendada para analgesia complementaria en pacientes anestesiados, y en respiración espontánea es de 0.04 microgramos/kg/min titulados hasta alcanzar el efecto. Se han estudiado límites de velocidades de infusión de 0.025 a 0.1 microgramos/kg/min. No se recomiendan inyecciones en bolo en pacientes anestesiados y en respiración espontánea.

Continuación al período postoperatorio inmediato

En caso de que no se haya establecido anteriormente alguna analgesia de duración más prolongada al final de la cirugía, podría ser necesario continuar con Ultiva para mantener la analgesia durante el período postoperatorio inmediato, hasta que la analgesia de acción más prolongada haya alcanzado su efecto máximo.

En los pacientes ventilados, se debe seguir titulando la velocidad de infusión hasta alcanzar el efecto.

En los pacientes que se encuentran respirando espontáneamente, la velocidad de infusión de Ultiva debe disminuirse inicialmente a una tasa de 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$. Posteriormente, la velocidad de infusión puede aumentarse o reducirse, en no más de 0.025 $\mu\text{g/kg/min}$ cada 5 minutos, con el fin de equilibrar el nivel de analgesia y la frecuencia respiratoria del paciente. Ultiva sólo debe emplearse en un servicio completamente equipado para la vigilancia y el soporte de las funciones cardiovascular y respiratoria, bajo estrecha supervisión de personas capacitadas específicamente en el reconocimiento y tratamiento de los efectos respiratorios de los opioides potentes.

No se recomienda el uso de inyecciones en bolo de Ultiva para tratar el dolor durante el período postoperatorio en pacientes que estén respirando espontáneamente.

Medicación concomitante

Ultiva disminuye las cantidades o dosis de anestésicos inhalados, hipnóticos o benzodiacepinas, requeridos para la anestesia.

Las dosis de los siguientes agentes utilizados en anestesia: isoflurano, tiopentona, propofol y temazepam, han sido reducidas hasta en un 75%, cuando se emplean concurrentemente con Ultiva.

Directrices para la discontinuación

Acta No. 03 de 2015

Página 460 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Debido al muy rápido efecto de acción de Ultiva, no se presentará actividad opioide residual dentro de un lapso de 5 a 10 minutos después de su discontinuación. En aquellos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, en los cuales se anticipa dolor postoperatorio, se deben administrar analgésicos de manera previa, o inmediatamente después de la discontinuación de Ultiva. Se debe permitir que transcurra un tiempo suficiente para que se alcance el efecto máximo del analgésico de acción prolongada. La elección del analgésico debe ser adecuada, según el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de atención postoperatoria.

- Pacientes pediátricos (1 a 12 años de edad)

Inducción de la anestesia

Los datos disponibles resultan insuficientes para hacer una recomendación sobre dosificación.

Mantenimiento de la anestesia

Directrices de dosificación para el mantenimiento de la anestesia en pacientes pediátricos (de 1 a 12 años de edad)

Agente anestésico concomitante	Infusión en bolo de remifentanil (microgramos/kg)	Infusión continua de remifentanil (microgramos/kg/min)	
		<u>Velocidad inicial</u>	<u>Velocidades típicas de mantenimiento</u>
Óxido nitroso (70%)	1	0.4	0.4 a 3
Halotano (dosis inicial 0.3MAC)	1	0.25	0.05 a 1.3
Sevoflurano (dosis inicial 0.3MAC)	1	0.25	0.05 a 0.9
Isoflurano (dosis inicial 0.5MAC)	1	0.25	0.06 a 0.9

Cuando se practica la infusión en bolo, Ultiva debe administrarse durante un lapso no inferior a 30 segundos. Si no se ha administrado una dosis simultánea en bolo, no se debe iniciar la cirugía sino hasta que hayan transcurrido cuando menos 5 minutos después de iniciar la infusión de Ultiva. Se debe vigilar a los pacientes pediátricos, y se debe titular la dosis hasta alcanzar la profundidad de analgesia apropiada para el procedimiento quirúrgico.

Medicación concomitante

Acta No. 03 de 2015

Página 461 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

A las dosis recomendadas arriba, Ultiva reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico requerida para mantener la anestesia. Por tal razón, el isoflurano, halotano y sevoflurano deben administrarse en la forma recomendada arriba, para evitar una profundidad excesiva de la anestesia. No se dispone de datos sobre las recomendaciones de dosificación en el uso simultáneo de otros hipnóticos con Ultiva.

Directrices para la discontinuación

Después de la discontinuación de la infusión, la desaparición del efecto analgésico de ULTIVA es rápida y similar a la que se observa en los pacientes adultos. Deben anticiparse e implementarse requerimientos analgésicos postoperatorios apropiados.

- Neonatos y lactantes (de edad menor a 1 año)

El perfil farmacocinético de Ultiva en neonatos y lactantes (de edad menor a un año) es comparable al que se observa en los adultos, después de la corrección por las diferencias en el peso corporal. Sin embargo, los datos clínicos disponibles son insuficientes para hacer recomendaciones sobre dosificación para este grupo de edad.

Anestesia cardiaca

- Adultos

Directrices de dosificación para anestesia cardiaca

Indicación	Infusión en bolo de remifentanil (microgramos/kg)	Infusión continua de remifentanil (microgramo/kg/min)	
		Velocidad inicial	Velocidades típicas de Infusión
Intubación	No se recomienda	1	=
Mantenimiento de la anestesia	0.5 a 1	1	0.003 a 4
• Isoflurano (dosis inicial 0.4MAC) • Propofol (dosis inicial 50 microgramos/kg/min)	0.5 a 1	1	0.01 a 4.3
Continuación de la analgesia postoperatoria, previa a la extubación	No se recomienda	1	0 a 1

Período de inducción de la anestesia:

Acta No. 03 de 2015

Página 462 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Después de la administración de hipnótico para lograr la pérdida de la consciencia, Ultiva se debe administrar a una velocidad inicial de infusión de $1\mu\text{g/kg/min}$. En los pacientes quirúrgicos cardiacos no se recomienda el uso de infusiones en bolo de Ultiva durante la inducción. No se debe practicar intubación endotraqueal durante un lapso de cuando menos 5 minutos después de iniciarse la infusión.

Período de Mantenimiento de la anestesia

Después de la intubación endotraqueal, la velocidad de la infusión de Ultiva se debe titular de acuerdo a la necesidad del paciente. También se pueden administrar dosis complementarias en bolo, según se requiera. A los pacientes cardiacos de alto riesgo, como los que presentan función ventricular deficiente, se debe administrar una dosis máxima en bolo de $0.5\mu\text{g/kg}$. Estas recomendaciones de dosificación también aplican durante la derivación cardiopulmonar hipotérmica.

Medicación concomitante

A las dosis recomendadas arriba, Ultiva reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico requerida para mantener la anestesia. Por tanto, se deben administrar isoflurano y propofol en la forma que se recomienda arriba, para evitar una profundidad excesiva en la anestesia.

No se dispone de datos sobre las recomendaciones de dosificación en el uso simultáneo de otros hipnóticos con Ultiva.

Continuación de la analgesia postoperatoria antes de la extubación

Se recomienda que la infusión de Ultiva se mantenga a la velocidad intraoperatoria final, durante la transferencia de los pacientes al área de cuidados postoperatorios. Al llegar a esta área, el nivel de analgesia y sedación del paciente debe vigilarse estrechamente, y la velocidad de la infusión de Ultiva ajustarse, para cubrir los requerimientos individuales del paciente.

Directrices para la discontinuación

Con anterioridad a la discontinuación de Ultiva, los pacientes deben recibir analgésicos y sedantes alternativos, con un tiempo suficiente de anticipación. La elección y dosis del agente o agentes, deben ser apropiadas para el nivel de cuidados postoperatorios del paciente.

Se recomienda que la infusión de Ultiva sea discontinuada, reduciendo la velocidad de la infusión con disminuciones de 25% a intervalos de cuando menos 10 minutos, hasta que la infusión se suspenda. Durante la separación del paciente del ventilador, la infusión de

Ultiva no se debe aumentar; sólo se debe producir titulación en descenso complementada, según se requiera, con analgésicos alternativos.

Se recomienda que los cambios hemodinámicos, como hipertensión y taquicardia, se traten con agentes alternativos, según sea apropiado.

- Pacientes pediátricos

Los datos disponibles son insuficientes para hacer una recomendación sobre dosificación para el uso durante la cirugía cardíaca.

Uso en cuidados intensivos

- Adultos

Ultiva puede usarse inicialmente, sólo para proporcionar analgesia y sedación en pacientes en cuidados intensivos, ventilados mecánicamente.

Se recomienda que Ultiva se inicie a una velocidad de infusión de 0.1 µg/kg/min a 0.15 µg/kg/min. La velocidad de la infusión se debe titular con incrementos de 0.025 microgramos/kg/min, para alcanzar el nivel deseado de analgesia y sedación. Se debe permitir que transcurra un período de cuando menos 5 minutos entre los ajustes de las dosis. El nivel de analgesia y sedación debe vigilarse cuidadosamente, reevaluarse regularmente, y la velocidad de infusión de Ultiva debe ajustarse de acuerdo a la situación que exista. Si se alcanza una velocidad de infusión de 0.2 µg/kg/min y no se logra el nivel deseado de sedación, se recomienda que se inicie la dosificación con un agente sedante apropiado. La dosis del agente sedante debe titularse para obtener el nivel deseado de sedación. Pueden hacerse aumentos adicionales a la velocidad de la infusión de Ultiva, en incrementos de 0.025 µg/kg/min, si se requiere analgesia adicional.

Ultiva ha sido estudiado en pacientes en cuidados intensivos, en pruebas clínicas bien controladas, por períodos de hasta 3 días. Existen datos limitados de pruebas clínicas adicionales por períodos de duración más prolongados.

La siguiente tabla resume las velocidades de infusión iniciales y los límites típicos de dosis para proporcionar analgesia y sedación en pacientes individuales:

Directrices de dosificación para uso en situaciones de cuidados intensivos

Infusión microgramos/kg/min		Continua
Velocidad inicial		Límites
0.1 a 0.15		0.006 a 0.74

No se recomiendan dosis en bolo de Ultiva en situaciones de cuidados intensivos.

El uso de Ultiva reducirá los requerimientos de dosificación de cualesquier agentes sedantes concomitantes. Las dosis iniciales típicas de agentes sedantes, si se requieren, se proporcionan a continuación.

Dosis inicial recomendada de agentes sedantes, si se requieren

Agentes sedantes	Bolo (mg/kg)		Infusión (mg/kg/h)
Propofol	Hasta	0.5	0.5
Midazolam	Hasta	0.03	0.03

Para permitir la titulación por separado de agentes respectivos, los agentes sedantes no se deben preparar como una mezcla en la misma bolsa de infusión.

Analgesia adicional para pacientes ventilados sometidos a procedimientos estimulantes

Puede requerirse un aumento en la velocidad de la infusión de Ultiva, para proporcionar una cobertura analgésica adicional, en los pacientes ventilados sometidos a procedimientos estimulantes o dolorosos, o ambos, como la aspiración endotraqueal, aplicación de apósitos a heridas y fisioterapia. Se recomienda mantener una velocidad de infusión de Ultiva de cuando menos 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$, durante cuando menos 5 minutos antes del inicio del procedimiento estimulante. Pueden practicarse ajustes adicionales en la dosis cada 2 a 5 minutos, en incrementos de 25% a 50%, en anticipación o en respuesta a un requerimiento adicional de analgesia. Se ha administrado una velocidad media de infusión de 0.25 $\mu\text{g/kg/min}$, máximo de 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$, para proporcionar anestesia adicional durante procedimientos estimulantes.

Directrices para la discontinuación

Con anterioridad a la discontinuación de Ultiva, los pacientes deben recibir agentes analgésicos y sedantes alternativos con un tiempo suficiente de anticipación. Se deben anticipar e implementar la selección y dosis apropiadas del agente o agentes.

Con el propósito de asegurar una emergencia tranquila de un régimen basado en remifentanil, se recomienda que la velocidad de la infusión de Ultiva se titule en etapas a 0.1 µg/kg/min, durante un período de hasta 1 hora anterior a la extubación.

Después de la extubación, la velocidad de la infusión debe disminuirse en reducciones de 25%, a intervalos de cuando menos 10 minutos, hasta que se suspenda la infusión. Durante la separación del paciente del ventilador, la infusión de Ultiva no se debe aumentar; sólo se debe producir titulación en descenso complementada, según se requiera, con analgésicos alternativos.

Pacientes pediátricos en cuidados intensivos

No se dispone de datos sobre el uso en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones

- Personas de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

Anestesia general

La dosis inicial de Ultiva administrada a pacientes mayores de 65 años de edad debe ser la mitad de la dosis recomendada para adultos, y titularse de acuerdo a la necesidad individual del paciente, ya que se ha visto un aumento en la sensibilidad a los efectos farmacológicos de Ultiva en esta población de pacientes.

Este ajuste de la dosis aplica para su uso en todas las fases de la anestesia, con inclusión de la inducción, mantenimiento y analgesia postoperatoria inmediata.

Anestesia cardiaca

No se requiere reducción de la dosis inicial

Cuidados intensivos

No se requiere reducción de la dosis inicial.

- Pacientes obesos

Se recomienda que en los pacientes obesos se reduzca la dosificación de ULTIVA con base en el peso corporal ideal, puesto que la depuración y el volumen de distribución del remifentanil se correlacionan mejor en esta población, con el peso corporal ideal que con el peso corporal real.

- Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a los sometidos a terapia de reemplazo renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación en relación a la usada en adultos sanos, ya que el perfil farmacocinético de ULTIVA está inalterado en esta población de pacientes.

Acta No. 03 de 2015

Página 466 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Insuficiencia hepática

No es necesario realizar ajuste alguno en la dosis inicial, en relación con la usada en adultos sanos, puesto que el perfil farmacocinético de ULTIVA no está alterado en esta población de pacientes. Sin embargo, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática severa sean ligeramente más sensibles a los efectos depresores respiratorios del remifentanil. Estos pacientes deben ser motivo de vigilancia estrecha, y la dosis de ULTIVA titularse de acuerdo a la necesidad del paciente.

- Neurocirugía

La experiencia clínica limitada en los pacientes sometidos a neurocirugía no ha mostrado que se requieran recomendaciones especiales de dosificación.

- Pacientes con ASA III/IV

Anestesia general

Como debe esperarse que los efectos hemodinámicos de los opioides potentes sean más pronunciados en los pacientes con ASA III/IV, debe tenerse precaución en la administración de Ultiva en esta población. Por tanto, se recomienda reducción de la dosis inicial y titulación subsiguiente hasta lograr el efecto.

Anestesia cardiaca

No se requiere reducción de la dosis inicial

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Ultiva sólo debe administrarse en un servicio totalmente equipado para la vigilancia y soporte de las funciones respiratoria y cardiovascular, y por personas capacitadas específicamente en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y tratamiento de los efectos adversos esperados de los opioides potentes, incluyendo reanimación respiratoria y cardiaca. Esta capacitación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía respiratoria permeable y ventilación asistida.

Como ocurre con todos los opioides, Ultiva no se recomienda para emplearse como único agente en anestesia general.

Los pacientes con hipersensibilidad conocida a los opioides de una clase diferente pueden presentar una reacción de hipersensibilidad después de la administración de Ultiva. Debe tenerse precaución antes de administrar remifentanil en esos pacientes.

Rigidez muscular – prevención y tratamiento

A las dosis recomendadas puede producirse rigidez muscular. Como sucede con otros opioides, la incidencia de la rigidez muscular está relacionada con la dosis y velocidad de administración. Por tanto, las infusiones en bolo deben administrarse durante períodos no menores de 30 segundos.

La rigidez muscular inducida por Ultiva debe tratarse en el contexto del trastorno clínico de los pacientes, con medidas de soporte apropiadas.

La rigidez muscular excesiva que ocurre durante la inducción de la anestesia debe tratarse con la administración de un agente bloqueador neuromuscular o agentes hipnóticos adicionales, o ambas cosas. La rigidez muscular que se observa durante el uso de Ultiva como un analgésico, puede tratarse suspendiendo o disminuyendo la velocidad de administración de Ultiva. La resolución de la rigidez muscular después de la suspensión de la infusión de Ultiva se produce en el transcurso de unos minutos.

En forma alternativa se puede administrar un antagonista opioide, aunque esto puede revertir o atenuar el efecto analgésico del Ultiva.

Depresión respiratoria – tratamiento:

Como sucede con todos los opioides potentes, la analgesia profunda se acompaña con depresión respiratoria de grado muy manifiesto. Por tanto, Ultiva solamente debe usarse en áreas en las cuales se disponga de servicios para vigilar y atender depresión respiratoria. La aparición de depresión respiratoria debe tratarse en forma apropiada, incluyendo la reducción de 50% en la velocidad de la infusión, o su suspensión temporal. A diferencia de otros análogos del fentanilo, no se ha visto que Ultiva cause depresión respiratoria recurrente, aún después de una administración prolongada. Sin embargo, como existen muchos factores que pueden afectar la recuperación postoperatoria, es importante asegurar que se hayan alcanzado la consciencia plena y la ventilación espontánea adecuada antes que el paciente sea dado de alta del área de recuperación.

Efectos cardiovasculares

La hipotensión y la bradicardia pueden tratarse con la reducción de la velocidad de la infusión de Ultiva, o la dosis de anestésicos concurrentes, o mediante el uso de líquidos intravenosos, agentes vasopresores o anticolinérgicos, según sea apropiado.

Es posible que los pacientes debilitados, hipovolémicos y de edad avanzada, sean más sensibles a los efectos cardiovasculares del Ultiva

Desaparición rápida de acción

Debido a la neutralización muy rápida del Ultiva, no habrá actividad opioide residual dentro de 5 a 10 minutos después de la discontinuación de Ultiva. En los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, en los cuales se anticipa dolor postoperatorio, se deben administrar analgésicos antes, o inmediatamente después de la discontinuación de Ultiva. Debe permitirse que transcurra un tiempo suficiente para alcanzar el efecto máximo del analgésico de acción más prolongada. La elección del analgésico debe ser apropiada para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de cuidados postoperatorios.

Suspensión del Tratamiento

Al suspender abruptamente el tratamiento, en especial después de la administración de remifentanil durante periodos prolongados, con poca frecuencia se han reportado síntomas, incluyendo taquicardia, hipertensión y agitación. Cuando se han presentado estos síntomas, ha sido beneficioso reintroducir la infusión y disminuir progresivamente su uso.

Administración inadvertida

Puede persistir una cantidad de Ultiva en el espacio muerto de la línea I.V., o en la cánula, o en ambos sitios, suficiente para causar depresión respiratoria, apnea y/o rigidez muscular, si la línea se somete a una descarga copiosa de líquidos I.V., u otros fármacos. Esto se puede evitar administrando Ultiva en una línea I.V., de flujo rápido, o dedicada que sea limpiada adecuadamente de fármaco residual, o que se retire al suspenderse la administración de Ultiva.

Farmacodependencia

Como ocurre con otros opioides Ultiva puede producir dependencia.

Nuevas incompatibilidades:

Ultiva sólo debe reconstituirse y diluirse mezclarse con las soluciones de infusión recomendadas.

No debe reconstituirse, diluirse, o mezclarse mezclarse con inyección lactato de Ringer o con inyección de dextrosa al 5% y lactato de Ringer.

Ultiva no se debe mezclar con propofol en la misma bolsa de infusión previo a la administración i mezcla de solución i.v.

No se recomienda la administración de Ultiva en la misma línea I.V., con sangre/suero/plasma. Esterasas no específicas presentes en los hemoderivados pueden causar hidrólisis de Ultiva a su metabolito inactivo.

Ultiva no debe mezclarse con otros agentes terapéuticos previamente a su administración

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, así:

- Nueva Dosificación.
- Nuevas Precauciones y Advertencias.
- Información en Incompatibilidades.
- Inserto versión GDS16/IPI04 de 25 Septiembre de 2014.
- Información para prescribir versión GDS16/IPI04 de 25 Septiembre de 2014.

Nuevas dosificación:

Dosis y Administración

Ultiva debe administrarse únicamente en servicios completamente equipados para la vigilancia y el soporte de las funciones cardiovascular y respiratoria, y por personas capacitadas específicamente para usar fármacos anestésicos y reconocer y tratar los efectos adversos esperados de los opioides potentes, con inclusión de la reanimación respiratoria y cardiaca. Tal capacitación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía respiratoria permeable y una ventilación asistida.

Las infusiones continuas de Ultiva deben administrarse mediante un dispositivo de infusión calibrado a una línea I.V., de flujo rápido, o a través de una línea i.v. dedicada especialmente. Esta línea de infusión debe estar conectada a la cánula venosa, o estar cerca de la misma y preparada para minimizar la posibilidad de un espacio muerto.

Se debe tener cuidado, tanto en evitar la obstrucción o desconexión de las líneas de infusión, como al limpiar las líneas para retirar los residuos de Ultiva después de su uso.

Ultiva sólo debe utilizarse vía intravenosa, por lo cual no se debe administrar mediante inyección epidural o intratecal.

Después de su reconstitución, Ultiva para inyección es estable durante un periodo de 24 horas, a temperatura ambiente (25°C), y se recomienda diluir adicionalmente 20 a 250 microgramos/ml (50 microgramos/ml es la dilución recomendada para adultos, y 20 a 25 microgramos/ml para pacientes pediátricos de un año de edad o mayores) con uno de los siguientes líquidos intravenosos, listados a continuación:

- Agua esterilizada para inyección
- Dextrosa al 5% para inyección
- Dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0.9% para inyección
- Cloruro de sodio al 0.9% para inyección
- Cloruro de sodio al 0.45% para inyección.

La administración de Ultiva durante la anestesia general debe individualizarse con base en la respuesta del paciente. No se recomienda para emplearse como único agente en anestesia general.

Anestesia general

- Adultos:

La siguiente tabla resume las velocidades de infusión iniciales y los límites de la dosis.

Directrices para la dosificación en adultos

Indicación	Infusión en bolo de remifentanil (microgramos/kg)	Infusión continua de remifentanil (microgramos/kg/min)	
		Velocidad Inicial	Límites
Inducción de anestesia en pacientes ventilados	<u>1</u> (administrar durante no menos de 30 segundos)	0.5 a 1	—
Mantenimiento de anestesia en pacientes ventilados			
Óxido nitroso (66%)	0.5 a 1	0.4	0.1 a 2
Isoflurano (dosis inicial 0.5MAC)	0.5 a 1	0.25	0.05 a 2

Acta No. 03 de 2015

Página 471 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Propofol (dosis inicial 100 microgramos/kg/min)	0.5 a 1	0.25	0.05 a 2
Anestesia en ventilación espontánea	No recomienda	se 0.04	0.025 a 0.1
Continuación de la analgesia al período postoperatorio inmediato	No recomienda	se 0.1	0.025 a 0.2

Cuando se administra con infusión en bolo en la inducción, Ultiva debe administrarse durante un lapso no inferior a 30 segundos.

Administrado a las dosis recomendadas anteriormente, Ultiva reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico requerido para mantener la anestesia. Por tanto, el isoflurano y el propofol deben administrarse según las recomendaciones anteriores para evitar una profundidad excesiva de la anestesia. No se dispone de datos sobre recomendaciones de dosificación concernientes al uso simultáneo de otros hipnóticos con Ultiva.

Inducción de la anestesia:

En la inducción de la anestesia, Ultiva debe administrarse con un agente hipnótico, como propofol, tiopentona o isoflurano. Ultiva puede administrarse a una velocidad de infusión de 0.5 a 1 microgramos/kg/min, con o sin una infusión en bolo inicial de 1 microgramo/kg, durante un lapso no inferior a 30 segundos. Si ha de realizarse una intubación endotraqueal después de transcurrir más de 8 a 10 minutos a partir de la iniciación de la infusión de Ultiva, entonces no es necesario practicar una infusión en bolo.

Mantenimiento de la anestesia:

Después de la intubación endotraqueal, es necesario disminuir la velocidad de infusión de Ultiva, de acuerdo a la técnica anestésica y en la forma indicada en la tabla de arriba. Debido a la rápida iniciación y corta duración de la acción del remifentanil, la velocidad de administración durante la anestesia puede titularse ascendentemente, en incrementos de 25% a 100%, o descendientemente, en reducciones de 25% a 50%, cada 2 a 5 minutos, para alcanzar el nivel deseado de respuesta μ -opioide. En respuesta a una anestesia ligera, es posible administrar infusiones complementarias en bolo cada 2 a 5 minutos.

Anestesia en pacientes anestesiados, en respiración espontánea y con vías respiratorias aseguradas (p.ej., anestesia con mascarilla laríngea)

La anestesia en pacientes anestesiados, en respiración espontánea y con vías respiratorias aseguradas, es probable que ocurra una depresión respiratoria. Es necesario tener un cuidado especial al ajustar la dosis a los requerimientos del paciente, ya que puede requerirse un soporte ventilatorio. La velocidad inicial de infusión recomendada para analgesia complementaria en pacientes anestesiados, y en respiración espontánea es de 0.04 microgramos/kg/min titulados hasta alcanzar el efecto. Se han estudiado límites de velocidades de infusión de 0.025 a 0.1 microgramos/kg/min. No se recomiendan inyecciones en bolo en pacientes anestesiados y en respiración espontánea.

Continuación al período postoperatorio inmediato

En caso de que no se haya establecido anteriormente alguna analgesia de duración más prolongada al final de la cirugía, podría ser necesario continuar con Ultiva para mantener la analgesia durante el período postoperatorio inmediato, hasta que la analgesia de acción más prolongada haya alcanzado su efecto máximo.

En los pacientes ventilados, se debe seguir titulando la velocidad de infusión hasta alcanzar el efecto.

En los pacientes que se encuentran respirando espontáneamente, la velocidad de infusión de Ultiva debe disminuirse inicialmente a una tasa de 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$. Posteriormente, la velocidad de infusión puede aumentarse o reducirse, en no más de 0.025 $\mu\text{g/kg/min}$ cada 5 minutos, con el fin de equilibrar el nivel de analgesia y la frecuencia respiratoria del paciente. Ultiva sólo debe emplearse en un servicio completamente equipado para la vigilancia y el soporte de las funciones cardiovascular y respiratoria, bajo estrecha supervisión de personas capacitadas específicamente en el reconocimiento y tratamiento de los efectos respiratorios de los opioides potentes.

No se recomienda el uso de inyecciones en bolo de Ultiva para tratar el dolor durante el período postoperatorio en pacientes que estén respirando espontáneamente.

Medicación concomitante

Ultiva disminuye las cantidades o dosis de anestésicos inhalados, hipnóticos o benzodiacepinas, requeridos para la anestesia.

Las dosis de los siguientes agentes utilizados en anestesia: isoflurano, tiopentona, propofol y temazepam, han sido reducidas hasta en un 75%, cuando se emplean concurrentemente con Ultiva.

Directrices para la discontinuación

Debido al muy rápido efecto de acción de Ultiva, no se presentará actividad opioide residual dentro de un lapso de 5 a 10 minutos después de su discontinuación. En aquellos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, en los cuales se anticipa dolor postoperatorio, se deben administrar analgésicos de manera previa, o inmediatamente después de la discontinuación de Ultiva. Se debe permitir que transcurra un tiempo suficiente para que se alcance el efecto máximo del analgésico de acción prolongada. La elección del analgésico debe ser adecuada, según el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de atención postoperatoria.

- Pacientes pediátricos (1 a 12 años de edad)

Inducción de la anestesia

Los datos disponibles resultan insuficientes para hacer una recomendación sobre dosificación.

Mantenimiento de la anestesia

Directrices de dosificación para el mantenimiento de la anestesia en pacientes pediátricos (de 1 a 12 años de edad)

Agente anestésico concomitante	Infusión en bolo de remifentanil (microgramos/kg)	Infusión continua de remifentanil (microgramos/kg/min)	
		<u>Velocidad inicial</u>	<u>Velocidades típicas de mantenimiento</u>
Óxido nitroso (70%)	1	0.4	0.4 a 3
Halotano (dosis inicial 0.3MAC)	1	0.25	0.05 a 1.3
Sevoflurano (dosis inicial 0.3MAC)	1	0.25	0.05 a 0.9
Isoflurano (dosis inicial 0.5MAC)	1	0.25	0.06 a 0.9

Cuando se practica la infusión en bolo, Ultiva debe administrarse durante un lapso

Acta No. 03 de 2015

Página 474 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

no inferior a 30 segundos. Si no se ha administrado una dosis simultánea en bolo, no se debe iniciar la cirugía sino hasta que hayan transcurrido cuando menos 5 minutos después de iniciar la infusión de Ultiva. Se debe vigilar a los pacientes pediátricos, y se debe titular la dosis hasta alcanzar la profundidad de analgesia apropiada para el procedimiento quirúrgico.

Medicación concomitante

A las dosis recomendadas arriba, Ultiva reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico requerido para mantener la anestesia. Por tal razón, el isoflurano, halotano y sevoflurano deben administrarse en la forma recomendada arriba, para evitar una profundidad excesiva de la anestesia. No se dispone de datos sobre las recomendaciones de dosificación en el uso simultáneo de otros hipnóticos con Ultiva.

Directrices para la discontinuación

Después de la discontinuación de la infusión, la desaparición del efecto analgésico de ULTIVA es rápida y similar a la que se observa en los pacientes adultos. Deben anticiparse e implementarse requerimientos analgésicos postoperatorios apropiados.

- Neonatos y lactantes (de edad menor a 1 año)

El perfil farmacocinético de Ultiva en neonatos y lactantes (de edad menor a un año) es comparable al que se observa en los adultos, después de la corrección por las diferencias en el peso corporal. Sin embargo, los datos clínicos disponibles son insuficientes para hacer recomendaciones sobre dosificación para este grupo de edad.

Anestesia cardiaca

- Adultos

Directrices de dosificación para anestesia cardiaca

Indicación	Infusión en bolo de remifentanil (microgramos/kg)	Infusión continua de remifentanil (microgramo/kg/min)	
		Velocidad inicial	Velocidades típicas de Infusión
Intubación	No se recomienda	1	=

Mantenimiento de la anestesia	0.5 a 1	1	0.003 a 4
- Isoflurano (dosis inicial 0.4MAC) - Propofol (dosis inicial 50 microgramos/kg/min)	0.5 a 1	1	0.01 a 4.3
Continuación de la analgesia postoperatoria, previa a la extubación	No recomienda	se 1	0 a 1

Período de inducción de la anestesia:

Después de la administración de hipnótico para lograr la pérdida de la consciencia, Ultiva se debe administrar a una velocidad inicial de infusión de $1\mu\text{g/kg/min}$. En los pacientes quirúrgicos cardiacos no se recomienda el uso de infusiones en bolo de Ultiva durante la inducción. No se debe practicar intubación endotraqueal durante un lapso de cuando menos 5 minutos después de iniciarse la infusión.

Período de Mantenimiento de la anestesia

Después de la intubación endotraqueal, la velocidad de la infusión de Ultiva se debe titular de acuerdo a la necesidad del paciente. También se pueden administrar dosis complementarias en bolo, según se requiera. A los pacientes cardiacos de alto riesgo, como los que presentan función ventricular deficiente, se debe administrar una dosis máxima en bolo de $0.5\mu\text{g/kg}$. Estas recomendaciones de dosificación también aplican durante la derivación cardiopulmonar hipotérmica.

Medicación concomitante

A las dosis recomendadas arriba, Ultiva reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico requerida para mantener la anestesia. Por tanto, se deben administrar isoflurano y propofol en la forma que se recomienda arriba, para evitar una profundidad excesiva en la anestesia.

No se dispone de datos sobre las recomendaciones de dosificación en el uso simultáneo de otros hipnóticos con Ultiva.

Continuación de la analgesia postoperatoria antes de la extubación

Se recomienda que la infusión de Ultiva se mantenga a la velocidad intraoperatoria final, durante la transferencia de los pacientes al área de cuidados postoperatorios. Al llegar a esta área, el nivel de analgesia y sedación del paciente debe vigilarse

estrechamente, y la velocidad de la infusión de Ultiva ajustarse, para cubrir los requerimientos individuales del paciente.

Directrices para la discontinuación

Con anterioridad a la discontinuación de Ultiva, los pacientes deben recibir analgésicos y sedantes alternativos, con un tiempo suficiente de anticipación. La elección y dosis del agente o agentes, deben ser apropiadas para el nivel de cuidados postoperatorios del paciente.

Se recomienda que la infusión de Ultiva sea discontinuada, reduciendo la velocidad de la infusión con disminuciones de 25% a intervalos de cuando menos 10 minutos, hasta que la infusión se suspenda. Durante la separación del paciente del ventilador, la infusión de Ultiva no se debe aumentar; sólo se debe producir titulación en descenso complementada, según se requiera, con analgésicos alternativos.

Se recomienda que los cambios hemodinámicos, como hipertensión y taquicardia, se traten con agentes alternativos, según sea apropiado.

- Pacientes pediátricos

Los datos disponibles son insuficientes para hacer una recomendación sobre dosificación para el uso durante la cirugía cardíaca.

Uso en cuidados intensivos

- Adultos

Ultiva puede usarse inicialmente, sólo para proporcionar analgesia y sedación en pacientes en cuidados intensivos, ventilados mecánicamente.

Se recomienda que Ultiva se inicie a una velocidad de infusión de 0.1 µg/kg/min a 0.15 µg/kg/min. La velocidad de la infusión se debe titular con incrementos de 0.025 microgramos/kg/min, para alcanzar el nivel deseado de analgesia y sedación. Se debe permitir que transcurra un período de cuando menos 5 minutos entre los ajustes de las dosis. El nivel de analgesia y sedación debe vigilarse cuidadosamente, reevaluarse regularmente, y la velocidad de infusión de Ultiva debe ajustarse de acuerdo a la situación que exista. Si se alcanza una velocidad de infusión de 0.2 µg/kg/min y no se logra el nivel deseado de sedación, se recomienda que se inicie la dosificación con un agente sedante apropiado. La dosis del agente sedante debe titularse para obtener el nivel deseado de sedación. Pueden hacerse

Acta No. 03 de 2015

Página 477 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

aumentos adicionales a la velocidad de la infusión de Ultiva, en incrementos de 0.025 µg/kg/min, si se requiere analgesia adicional.

Ultiva ha sido estudiado en pacientes en cuidados intensivos, en pruebas clínicas bien controladas, por períodos de hasta 3 días. Existen datos limitados de pruebas clínicas adicionales por períodos de duración más prolongados.

La siguiente tabla resume las velocidades de infusión iniciales y los límites típicos de dosis para proporcionar analgesia y sedación en pacientes individuales:

Directrices de dosificación para uso en situaciones de cuidados intensivos

Infusión microgramos/kg/min	Continua
Velocidad inicial	Límites
0.1 a 0.15	0.006 a 0.74

No se recomiendan dosis en bolo de Ultiva en situaciones de cuidados intensivos.

El uso de Ultiva reducirá los requerimientos de dosificación de cualesquier agentes sedantes concomitantes. Las dosis iniciales típicas de agentes sedantes, si se requieren, se proporcionan a continuación.

Dosis inicial recomendada de agentes sedantes, si se requieren

Agentes sedantes	Bolo (mg/kg)	Infusión (mg/kg/h)
Propofol	Hasta 0.5	0.5
Midazolam	Hasta 0.03	0.03

Para permitir la titulación por separado de agentes respectivos, los agentes sedantes no se deben preparar como una mezcla en la misma bolsa de infusión.

Analgesia adicional para pacientes ventilados sometidos a procedimientos estimulantes

Puede requerirse un aumento en la velocidad de la infusión de Ultiva, para proporcionar una cobertura analgésica adicional, en los pacientes ventilados sometidos a procedimientos estimulantes o dolorosos, o ambos, como la aspiración endotraqueal, aplicación de apósitos a heridas y fisioterapia. Se recomienda mantener una velocidad de infusión de Ultiva de cuando menos 0.1

Acta No. 03 de 2015

Página 478 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

$\mu\text{g/kg/min}$, durante cuando menos 5 minutos antes del inicio del procedimiento estimulante. Pueden practicarse ajustes adicionales en la dosis cada 2 a 5 minutos, en incrementos de 25% a 50%, en anticipación o en respuesta a un requerimiento adicional de analgesia. Se ha administrado una velocidad media de infusión de $0.25 \mu\text{g/kg/min}$, máximo de $0.75 \mu\text{g/kg/min}$, para proporcionar anestesia adicional durante procedimientos estimulantes.

Directrices para la discontinuación

Con anterioridad a la discontinuación de Ultiva, los pacientes deben recibir agentes analgésicos y sedantes alternativos con un tiempo suficiente de anticipación. Se deben anticipar e implementar la selección y dosis apropiadas del agente o agentes.

Con el propósito de asegurar una emergencia tranquila de un régimen basado en remifentanil, se recomienda que la velocidad de la infusión de Ultiva se titule en etapas a $0.1 \mu\text{g/kg/min}$, durante un período de hasta 1 hora anterior a la extubación.

Después de la extubación, la velocidad de la infusión debe disminuirse en reducciones de 25%, a intervalos de cuando menos 10 minutos, hasta que se suspenda la infusión. Durante la separación del paciente del ventilador, la infusión de Ultiva no se debe aumentar; sólo se debe producir titulación en descenso complementada, según se requiera, con analgésicos alternativos.

Pacientes pediátricos en cuidados intensivos

No se dispone de datos sobre el uso en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones

- Personas de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

Anestesia general

La dosis inicial de Ultiva administrada a pacientes mayores de 65 años de edad debe ser la mitad de la dosis recomendada para adultos, y titularse de acuerdo a la necesidad individual del paciente, ya que se ha visto un aumento en la sensibilidad a los efectos farmacológicos de Ultiva en esta población de pacientes.

Este ajuste de la dosis aplica para su uso en todas las fases de la anestesia, con inclusión de la inducción, mantenimiento y analgesia postoperatoria inmediata.

Anestesia cardiaca

No se requiere reducción de la dosis inicial

Cuidados intensivos

No se requiere reducción de la dosis inicial.

- Pacientes obesos

Se recomienda que en los pacientes obesos se reduzca la dosificación de ULTIVA con base en el peso corporal ideal, puesto que la depuración y el volumen de distribución del remifentanil se correlacionan mejor en esta población, con el peso corporal ideal que con el peso corporal real.

- Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a los sometidos a terapia de reemplazo renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación en relación a la usada en adultos sanos, ya que el perfil farmacocinético de ULTIVA está inalterado en esta población de pacientes.

- Insuficiencia hepática

No es necesario realizar ajuste alguno en la dosis inicial, en relación con la usada en adultos sanos, puesto que el perfil farmacocinético de Ultiva no está alterado en esta población de pacientes. Sin embargo, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática severa sean ligeramente más sensibles a los efectos depresores respiratorios del remifentanil. Estos pacientes deben ser motivo de vigilancia estrecha, y la dosis de Ultiva titularse de acuerdo a la necesidad del paciente.

- Neurocirugía

La experiencia clínica limitada en los pacientes sometidos a neurocirugía no ha mostrado que se requieran recomendaciones especiales de dosificación.

- Pacientes con ASA III/IV

Anestesia general

Como debe esperarse que los efectos hemodinámicos de los opioides potentes sean más pronunciados en los pacientes con ASA III/IV, debe tenerse precaución en la administración de Ultiva en esta población. Por tanto, se recomienda reducción de la dosis inicial y titulación subsiguiente hasta lograr el efecto.

Anestesia cardiaca

No se requiere reducción de la dosis inicial

Acta No. 03 de 2015

Página 480 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Ultiva sólo debe administrarse en un servicio totalmente equipado para la vigilancia y soporte de las funciones respiratoria y cardiovascular, y por personas capacitadas específicamente en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y tratamiento de los efectos adversos esperados de los opioides potentes, incluyendo reanimación respiratoria y cardiaca. Esta capacitación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía respiratoria permeable y ventilación asistida.

Como ocurre con todos los opioides, Ultiva no se recomienda para emplearse como único agente en anestesia general.

Los pacientes con hipersensibilidad conocida a los opioides de una clase diferente pueden presentar una reacción de hipersensibilidad después de la administración de Ultiva. Debe tenerse precaución antes de administrar remifentanil en esos pacientes.

Rigidez muscular – prevención y tratamiento

A las dosis recomendadas puede producirse rigidez muscular. Como sucede con otros opioides, la incidencia de la rigidez muscular está relacionada con la dosis y velocidad de administración. Por tanto, las infusiones en bolo deben administrarse durante períodos no menores de 30 segundos.

La rigidez muscular inducida por Ultiva debe tratarse en el contexto del trastorno clínico de los pacientes, con medidas de soporte apropiadas.

La rigidez muscular excesiva que ocurre durante la inducción de la anestesia debe tratarse con la administración de un agente bloqueador neuromuscular o agentes hipnóticos adicionales, o ambas cosas. La rigidez muscular que se observa durante el uso de Ultiva como un analgésico, puede tratarse suspendiendo o disminuyendo la velocidad de administración de Ultiva. La resolución de la rigidez muscular después de la suspensión de la infusión de Ultiva se produce en el transcurso de unos minutos.

En forma alternativa se puede administrar un antagonista opioide, aunque esto puede revertir o atenuar el efecto analgésico del Ultiva.

Depresión respiratoria – tratamiento:

Acta No. 03 de 2015

Página 481 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Como sucede con todos los opioides potentes, la analgesia profunda se acompaña con depresión respiratoria de grado muy manifiesto. Por tanto, Ultiva solamente debe usarse en áreas en las cuales se disponga de servicios para vigilar y atender depresión respiratoria. La aparición de depresión respiratoria debe tratarse en forma apropiada, incluyendo la reducción de 50% en la velocidad de la infusión, o su suspensión temporal. A diferencia de otros análogos del fentanilo, no se ha visto que Ultiva cause depresión respiratoria recurrente, aún después de una administración prolongada. Sin embargo, como existen muchos factores que pueden afectar la recuperación postoperatoria, es importante asegurar que se hayan alcanzado la consciencia plena y la ventilación espontánea adecuada antes que el paciente sea dado de alta del área de recuperación.

Efectos cardiovasculares

La hipotensión y la bradicardia pueden tratarse con la reducción de la velocidad de la infusión de Ultiva, o la dosis de anestésicos concurrentes, o mediante el uso de líquidos intravenosos, agentes vasopresores o anticolinérgicos, según sea apropiado.

Es posible que los pacientes debilitados, hipovolémicos y de edad avanzada, sean más sensibles a los efectos cardiovasculares del Ultiva

Desaparición rápida de acción

Debido a la neutralización muy rápida del Ultiva, no habrá actividad opioide residual dentro de 5 a 10 minutos después de la discontinuación de Ultiva. En los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, en los cuales se anticipa dolor postoperatorio, se deben administrar analgésicos antes, o inmediatamente después de la discontinuación de Ultiva. Debe permitirse que transcurra un tiempo suficiente para alcanzar el efecto máximo del analgésico de acción más prolongada. La elección del analgésico debe ser apropiada para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de cuidados postoperatorios.

Suspensión del Tratamiento

Al suspender abruptamente el tratamiento, en especial después de la administración de remifentanil durante periodos prolongados, con poca frecuencia se han reportado síntomas, incluyendo taquicardia, hipertensión y agitación. Cuando se han presentado estos síntomas, ha sido beneficioso reintroducir la infusión y disminuir progresivamente su uso.

Administración inadvertida

Acta No. 03 de 2015

Página 482 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Puede persistir una cantidad de Ultiva en el espacio muerto de la línea I.V., o en la cánula, o en ambos sitios, suficiente para causar depresión respiratoria, apnea y/o rigidez muscular, si la línea se somete a una descarga copiosa de líquidos I.V., u otros fármacos. Esto se puede evitar administrando Ultiva en una línea I.V., de flujo rápido, o dedicada que sea limpiada adecuadamente de fármaco residual, o que se retire al suspenderse la administración de Ultiva.

Farmacodependencia

Como ocurre con otros opioides Ultiva puede producir dependencia.

Nuevas incompatibilidades:

Ultiva sólo debe reconstituirse y diluirse mezclarse con las soluciones de infusión recomendadas.

No debe reconstituirse, diluirse, o mezclarse mezclarse con inyección lactato de Ringer o con inyección de dextrosa al 5% y lactato de Ringer.

Ultiva no se debe mezclar con propofol en la misma bolsa de infusión previo a la administración i mezcla de solución i.v.

No se recomienda la administración de Ultiva en la misma línea I.V., con sangre/suero/plasma. Esterasas no específicas presentes en los hemoderivados pueden causar hidrólisis de Ultiva a su metabolito inactivo.

Ultiva no debe mezclarse con otros agentes terapéuticos previamente a su administración

3.4.3. ROBAXIN® GOLD

Expediente : 20024789
Radicado : 2014170080
Fecha : 18/12/2014
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 200mg de Ibuprofeno + 500mg de Metocarbamol.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Alivio del dolor y el espasmo muscular esquelético

Acta No. 03 de 2015

Página 483 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica. No se administre durante el embarazo, ni cuando se sospeche de su existencia, ni durante la lactancia a menos que su médico lo indique. Reacciones alérgicas al ibuprofeno, al metocarbamol o a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroides (AINEs), pacientes con asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, desórdenes de la coagulación o que reciban anticoagulantes cumarínicos, enfermedad cardiovascular, falla renal, historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. Se contraindica en niños menores de 12 años. Estado de coma. Miastenia gravis y pacientes con historia de epilepsia o daño cerebral conocido.

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:

- Aprobación de las contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de interacciones.
- Aprobación de resumen de las características del producto (SPC) – versión 1.0 (Información para prescribir) 03 de Diciembre de 2014, Robaxin[®] Gold.

Nuevas Contraindicaciones:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica. No se administre durante el embarazo, ni cuando se sospeche de su existencia, ni durante la lactancia a menos que su médico lo indique. Reacciones alérgicas al ibuprofeno, al metocarbamol o a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico ó antiinflamatorios no esteroides (AINEs), pacientes con asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, enfermedad renal conocida o sospechada, historia previa o actual de ulcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. Se contraindica en niños menores de 12 años.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Suspender la administración y consultar al médico: Si se presenta una reacción alérgica que incluya: Enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consultar al médico antes de usar si el paciente tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está

Acta No. 03 de 2015

Página 484 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) u otro medicamento. La administración concomitante con ácido acetil salicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. El uso continuo 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 periodos cortos de tiempo. Úsele con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min). Si los síntomas empeoran o persisten por más de 10 días consulte de nuevo a su médico. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada.

En caso de sobredosis accidental, discontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata.

Interacciones

Puede causar somnolencia y por lo tanto durante su administración es recomendable suspender las actividades que requieren máxima atención. No tomar el medicamento si se ha ingerido bebidas alcohólicas.

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 cerebrovascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

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:

- Aprobación de las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Aprobación de Interacciones.

Nuevas Contraindicaciones:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica. No se administre durante el embarazo, ni cuando se sospeche de su existencia, ni durante la lactancia a menos que su médico lo indique. Reacciones alérgicas al ibuprofeno, al metocarbamol o a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico ó antiinflamatorios no esteroides (AINES), pacientes con asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico,

Acta No. 03 de 2015

Página 485 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

enfermedad renal conocida o sospechada, historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. Se contraindica en niños menores de 12 años. Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de cirugía de injerto/implante para derivación coronaria (CABG)

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Suspender la administración y consultar al médico: Si se presenta una reacción alérgica que incluya: Enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consultar al médico antes de usar si el paciente 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 acetil salicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. El uso continuo 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 periodos cortos de tiempo. Úsele con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min). Si los síntomas empeoran o persisten por más de 10 días consulte de nuevo a su médico. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada.

En caso de sobredosis accidental, discontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata.

Nuevas Interacciones:

Puede causar somnolencia y por lo tanto durante su administración es recomendable suspender las actividades que requieren máxima atención. No tomar el medicamento si se ha ingerido bebidas alcohólicas.

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 cerebrovascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir a las contraindicaciones conceptuadas.

3.4.4. ADVIL NOCHE

Expediente : 19991826
Radicado : 2014170052
Fecha : 18/12/2014
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta blanda contiene 200mg de Ibuprofeno + 25 mg de Difenhidramina.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda.

Indicaciones Analgésico - Antihistamínico

Contraindicaciones Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa.

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 las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Modificación de las Interacciones.
- Aprobación de la Información para prescribir versión 1.0 Diciembre 09 de 2014
- Aprobación del Resumen de las características del producto (SPC) – Versión 1.0 Diciembre 09 de 2014, Advil® Noche.

Nuevas Contraindicaciones:

Reacciones alérgicas a la difenhidramina y antihistamínicos similares, al ibuprofeno, a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o a cualquier otro componente del producto. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Historia previa o actual de úlcera gastrointestinal (péptica o duodenal), sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre de embarazo. No administre este producto si está usando otro

Acta No. 03 de 2015

Página 487 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

producto que contenga difenhidramina o cualquier otro antihistamínico. No administrar en menores de 12 años de edad.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

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; si el dolor empeora o dura más de 10 días o si la fiebre empeora o dura más de 3 días. Consulte a su médico antes de administrarlo si usted tiene un problema para respirar o una enfermedad pulmonar crónica (como enfisema, bronquitis crónica o asma); una enfermedad del corazón, cirrosis hepática, hipertensión, una enfermedad renal, glaucoma, dificultad para orinar debido a un agrandamiento de la próstata (hipertrofia prostática), si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). La administración concomitante con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de úlcera gastro-intestinal 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 <30 mL/min). Manténgase fuera del alcance de los niños, no exceda la dosis recomendada. Consulte a su médico antes de usar si está embarazada o lactando.

Puede causar somnolencia. Tenga precaución si conduce, si opera maquinaria o si realiza actividades que requieran un estado de ánimo vigilante.

En caso de sobredosificación accidental, discontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata.

Nuevas Interacciones:

Si está consumiendo otros AINES, 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.

Si está consumiendo sedantes o tranquilizantes consulte a su médico antes de usar. Los sedantes y tranquilizantes pueden aumentar la somnolencia.

Evite el consumo de alcohol, ya que puede aumentar la somnolencia

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 las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Modificación de las Interacciones.

Nuevas Contraindicaciones:

Reacciones alérgicas a la difenhidramina y antihistamínicos similares, al ibuprofeno, a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o a cualquier otro componente del producto. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Historia previa o actual de úlcera gastrointestinal (péptica o duodenal), sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre de embarazo. No administre este producto si está usando otro producto que contenga difenhidramina o cualquier otro antihistamínico. No administrar en menores de 12 años de edad. Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de cirugía de injerto/implante para derivación coronaria (CABG)

Nuevas Advertencias y Precauciones:

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; si el dolor empeora o dura más de 10 días o si la fiebre empeora o dura más de 3 días. Consulte a su médico antes de administrarlo si usted tiene un problema para respirar o una enfermedad pulmonar crónica (como enfisema, bronquitis crónica o asma); una enfermedad del corazón, cirrosis hepática, hipertensión, una enfermedad renal, glaucoma, dificultad para orinar debido a un agrandamiento de la próstata (hipertrofia prostática), si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). 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 <30 mL/min). Manténgase fuera del alcance de

los niños, no exceda la dosis recomendada. Consulte a su médico antes de usar si está embarazada o lactando.

Puede causar somnolencia. Tenga precaución si conduce, si opera maquinaria o si realiza actividades que requieran un estado de ánimo vigilante.

En caso de sobredosificación accidental, discontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata.

Nuevas Interacciones:

Si está consumiendo otros AINES, 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.

Si está consumiendo sedantes o tranquilizantes consulte a su médico antes de usar. Los sedantes y tranquilizantes pueden aumentar la somnolencia.

Evite el consumo de alcohol, ya que puede aumentar la somnolencia

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir y el resumen de las características del producto a las contraindicaciones conceptuadas.

3.4.5. KALETRA® SOLUCIÓN ORAL KALETRA® 100/25 TABLETAS KALETRA® 200/50 TABLETAS

Expediente : 19911481/19994092/19967068
Radicado : 2014054308/2014054305/2014168866
Fecha : 2014/05/08
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada 1 mL de solución oral contiene lopinavir 80 mg y ritonavir 20 mg
Cada tableta recubierta contiene lopinavir 100 mg y ritonavir 25 mg

Forma farmacéutica: Solución oral, Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la infección por V.I.H.

Acta No. 03 de 2015

Página 490 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: El lopinavir/ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En pacientes con insuficiencia hepática.

el lopinavir/ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma CYP3A y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida: alfuzosina HCl, ácido fusídico, astemizol, terfenadina, blonanserina, midazolam, triazolam, cisaprida, hierba de san juan, lovastatina, simvastatina, salmeterol, pimizida, sildenafil solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014016820 emitido mediante Acta No. 14 de 2014, numeral 3.4.8, en el sentido de allegar información relacionada a riesgo de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma que está siendo adicionada a la información para prescribir e inserto versión CCDS03080214, Febrero 2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2014, numeral 3.4.8., por cuanto incluyo lo relacionado con el riesgo de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir y el inserto versión CCDS03080214, Febrero 2014, para los productos de la referencia.

3.4.6. MYCOSTER

Expediente : 20006385
Radicado : 2014160080
Fecha : 2014/12/03
Interesado : Percos S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene ciclopirox 8 g

Forma farmacéutica: Solución tópica

Indicaciones: Tratamiento tópico de la onicomycosis.

Acta No. 03 de 2015

Página 491 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto

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 en Precauciones
- Se adiciona evento adverso
- Inserto Versión 721003-R1
- Cambio en la condición de venta pasando a “venta sin formula facultativa”

Nuevas precauciones:

Se ha comprobado que Mycooster® 8% puede ser usado con seguridad en mujeres en etapa de embarazo y lactancia

- Evento adverso:

Dermatitis alérgica de contacto (tipo eczema)

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:

Nuevas Precauciones:

Se ha comprobado que Mycooster® 8% puede ser usado con seguridad en mujeres en etapa de embarazo y lactancia.

Si al usar este producto observa alguna reacción desfavorable consulte a su médico.

Nuevas Reacciones Adversas:

**Puede causar ardor y enrojecimiento de la piel alrededor de la uña.
Dermatitis alérgica de contacto (tipo eczema)**

En cuanto al inserto la Sala considera que el interesado debe ajustarlo a las Precauciones solicitadas.

Por último, la Sala no recomienda el cambio de condición de venta por cuanto considera que la indicación requiere de un diagnóstico médico preciso.

3.4.7. NUCTIS D GOTAS ORALES

Expediente : 20047449
Radicado : 2014170367
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S. A.

Composición: Cada mL de solución contiene 5600 UI de vitamina D3

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Tratamiento de las deficiencias orgánicas de vitamina d. prevención de las fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea posmenopáusica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia e hipercalcia.

Precauciones y advertencias: Debe suspenderse la administración de otros compuestos de vitamina D y sus derivados, incluyendo los alimentos que puedan estar reforzados con vitamina D. La vitamina D3 puede incrementar el grado de hipercalcemia y/o hipercalcia cuando se administra a pacientes con enfermedades relacionadas con la sobreproducción descontrolada de calcitriol (p. ej., leucemia, linfoma, sarcoidosis). En estos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con malabsorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.

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 las precauciones y advertencias
- Información para prescribir versión GLU V2 – LRC-15-Dic-2014

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Informar al médico si hay uso concomitante de otros compuestos de vitamina D3 y sus derivados, incluyendo los alimentos que puedan estar reforzados con vitamina D3 para que el médico pueda ajustar la dosis que le traerá más beneficio.

La vitamina D3 puede incrementar el grado de hipercalcemia y/o hipercalciuria cuando se administra a pacientes con enfermedades relacionadas con la sobreproducción descontrolada de calcitriol (p. ej., leucemia, linfoma, sarcoidosis).

En éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con mal absorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.

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, así:

- Modificación de las precauciones y advertencias
- Información para prescribir versión GLU V2 – LRC-15-Dic-2014

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Informar al médico si hay uso concomitante de otros compuestos de vitamina D3 y sus derivados, incluyendo los alimentos que puedan estar reforzados con vitamina D3 para que el médico pueda ajustar la dosis que le traerá más beneficio.

La vitamina D3 puede incrementar el grado de hipercalcemia y/o hipercalciuria cuando se administra a pacientes con enfermedades relacionadas con la sobreproducción descontrolada de calcitriol (p. ej., leucemia, linfoma, sarcoidosis).

En éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con mal absorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.

3.4.8. MIRAVELLE® SUAVE TABLETAS MIRAVELLE® TABLETAS.

Expediente : 19904373 / 19904374
Radicado : 2014170136 / 2014170138
Fecha : 18/12/2014
Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.

Composición:

Cada tableta cubierta con película contiene 0.02 mg de etinil estradiol y 0.15 de desogestrel

Cada tableta contiene 0.03 mg de etinil estradiol y 0.15 de desogestrel

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Anticonceptivo oral.

Contraindicaciones: Los anticonceptivos orales combinados no se deben tomar en ninguna de las siguientes condiciones. Si aparece alguna de éstas durante la primera vez que se utilizan anticonceptivos orales, el uso de estos últimos deberá interrumpirse inmediatamente. - trombosis venosa presente o en el historial médico (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) - trombosis arterial presente o en el historial médico (e.g. accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (e.g. angina pectoris y ataque isquémico transitorio). - presencia de un factor de riesgo grave o múltiple para trombosis arterial. - diabetes mellitus con síntomas vasculares - hipertensión grave - predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial, como resistencia a apc, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteína s, hiperhomocisteinemia y anticuerpos-antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulantes lúpicos). - presencia o historial de enfermedad hepática grave mientras que los valores de la función hepática no regresen a lo normal. - presencia o historial de tumores hepáticos (benignos o malignos). - cáncer de mama conocido, pasado o sospechoso. - tumores malignos de influencia de esteroides sexuales conocidos o sospechosos - sangrado vaginal no diagnosticado - amenorrea no explicada - historial de migraña con síntomas neurológicos focales - hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de tabletas recubiertas Miravelle® o Miravelle® suave.

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 las contraindicación, precauciones y advertencias
- Inserto versión v 2.0 de 18/12/2014
- Información para prescribir CCDS V 6.0 DE 18/12/2014

Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados no se deben tomar en ninguna de las siguientes condiciones. Si aparece alguna de éstas durante la primera vez que se utilizan anticonceptivos orales, el uso de estos últimos deberá interrumpirse inmediatamente.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (VTE)
- Trombosis venosa presente o en el historial médico (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida para tromboembolismo venoso como APC-resistencia (incluyendo Factor V), deficiencia antitrombina-III, deficiencia proteína C, deficiencia proteína S.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Un alto riesgo de tromboembolismo venoso debido a la presencia de múltiples factores de riesgo.
- Presencia de riesgo de tromboembolismo arterial (ATE)
- Trombosis arterial presente o en el historial médico (e.g, infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (e.g. angina pectoris).
- Enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular presente o historial de accidente cerebrovascular o condición prodrómicas (e.g. ataque transitorio isquémico, TIA).
- Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis arterial, como hiperhomocisteinemia y anticuerpos-antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulantes lúpicos).
- Historial de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Presencia de un factor de riesgo grave o múltiple para trombosis arterial o por la presencia de uno factor de riesgo serio como:
 - o Diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - o Hipertensión severa
 - o Dislipoproteinemia severa
- Pericarditis o historia si es asociado con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o historia de enfermedad hepática severa mientras que los valores de la función hepática no regresen a lo normal.
- Presencia o historial de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia o historia de tumores malignos de influencia de esteroides sexuales (e.g. órganos genitales o mamas)
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Hiperplasia endometrial
- Sospecha o presencia de embarazo.
- Hipersensibilidad a algunos componentes activos o excipientes
- Lupus eritematoso sistémico o historia de esta condición

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de empleo

Si está presente una de las condiciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación, se debe considerar discutir con la paciente la sustitución de Miravelle Suave® ó Miravelle®.

En el evento de empeoramiento, o aparición por primera vez de alguna de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer debe ser advertida de contactar a su médico para determinar si el uso de miravelle® o Miravelle suave® deba ser discontinuado.

1. Trastornos circulatorios:

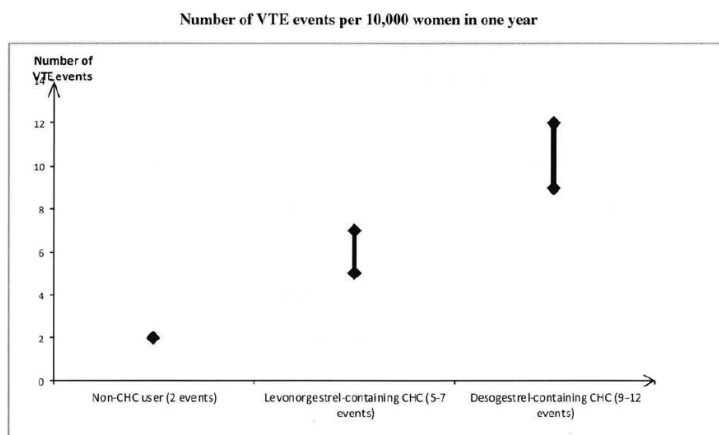
Riesgo de tromboembolismo venoso (VTE)

El uso de algunos anticonceptivos orales combinados conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (VTE, por sus siglas en inglés) comparado con la no utilización de los mismos. Productos que contienen levonogestrel, norgestimate o noretisterona están asociados con menor riesgo de VTE. Otros productos como etinilestradiol + desogestrel pueden tener dos veces el nivel de riesgo. La decisión de usar un producto más que otro de menor riesgo de VTE deberá ser tomada solo después de discutir con la paciente y asegurarse que ella entienda los riesgos de VTE con etinilestradiol + desogestrel, como sus factores de riesgo presentes influyen este riesgo y que su riesgo de VTE es más alto en el primer año de uso. Hay también algunas evidencias que el riesgo es incrementado cuando un anticonceptivo es recommenzado después de un reposo de 4 semanas o más.

En mujeres quienes no usan un anticonceptivo y no están embarazadas, cerca de 2 de 10.000 pueden desarrollar un VTE durante el primer año. Sin embargo, en cualquier mujer el riesgo puede ser mayor dependiendo de sus factores de riesgo (ver abajo).

En un estimado que de 10.000 mujeres que usan anticoncentivos conteniendo desogestrel entre 9 y 12 mujeres puedan desarrollar un VTE en el primer año, esto se compara con 6 mujeres quienes usan un anticonceptivo que contiene levonorgestrel.

En ambos casos, el número de VTE por año es más bajo que el número esperado durante el embarazo o en el período de postparto. VTE puede ser fatal en 1-2% de los casos.



Para anticonceptivos que contienen desogestrel o gestodeno con 20 mcg de etinilestradiol la data epidemiológica no sugiere un menor riesgo de VTE que aquellos que contienen 30 mcg de etinilestradiol.

En raras ocasiones, la trombosis ha sido reportada en usuarias de anticonceptivos, en otros vasos sanguíneos, e.g. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o de la retina.

Factores de riesgo para VTE

El riesgo para tromboembolia venosa en usuarias de anticonceptivos puede incrementarse sustancialmente en la mujer con factores de riesgo adicionales, particularmente si hay múltiples factores de riesgo (ver tabla).

Miravelle suave® ó Miravelle® está contraindicado si la mujer tiene múltiples factores de riesgo que la pongan en mayor riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que se incremente el riesgo por la suma de sus factores individuales, en este caso que su riesgo total de VTE deberá ser considerado. Si el balance de beneficios y riesgos es considerado a ser negativo, un anticonceptivo no deberá ser prescrito.

Tabla de factores de riesgos para VTE

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal mayor a 30Kg/m ²)	Incrementa el riesgo sustancialmente. Particularmente importante considerar si otro factor de riesgo también está presente.

Inmovilización prolongada, cirugía mayor, alguna cirugía de piernas o pelvis, neurocirugía, o trauma mayor. Nota: inmovilización temporal incluyendo viaje aéreo por más de 4 horas puede también ser un factor de riesgo para VTE, particularmente en mujeres con otros factores de riesgo	En estas situaciones es recomendable discontinuar el uso del anticonceptivo (parche, píldora, anillo) (en el caso de cirugías electivas al menos 4 horas antes) y no retomarlos al menos 2 semanas después de completada la rehabilitación. Otro método de contracepción deberá ser usado para evitar embarazo. Tratamiento antitrombótico deberá ser considerado si Miravelle suave® ó Miravelle® no se ha discontinuado por adelantado
Historia positiva familiar (tromboembolismo venoso en un hermano o pariente especialmente a temprana edad, antes de los 50)	Si una predisposición hereditaria es sospechada la mujer deberá ser referida a un especialista para su evaluación antes de iniciar el uso de anticonceptivos.
Otras condiciones médicas asociadas con VTE	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y enfermedad de células rojas
Edad avanzada	Parcialmente a partir de los 35 años.

Esto no es un consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y tromboflebitis superficial en el comienzo o progresión de la trombosis venosa.

El aumento de riesgo de tromboembolismo durante el embarazo, y particularmente durante las 6 semanas del puerperio, deben ser consideradas.

Los síntomas de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar):

En el evento de los síntomas las mujeres podrían ser advertidas de solicitar atención médica urgente y de informar a su médico que está tomando Miravelle suave® ó Miravelle®.

Síntomas de trombosis venosa profunda (DVT) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de una pierna y/o del pie o a lo largo de una vena en la pierna.
- Dolor o presión en la pierna el cual puede ser sentido solo cuando se está de pie o caminando.
- Calor incrementado en la pierna afectada, piel roja o decolorada sobre la piel.

Síntomas de embolismo pulmonar (PE) pueden incluir:

- Aparición repentina inexplicable de dificultada para respirar o respiración rápida.
- Repentino inicio de tos el cual puede estar asociado con hemoptisis
- Dolor en el pecho
- Dolor de cabeza ligero o mareo

Acta No. 03 de 2015

Página 499 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Latidos de corazón rápidos o irregulares.

Algunos de estos síntomas (e.g. dificultad para respirar, tos) no son específicos y podrían ser interpretados por error como síntomas de enfermedades más comunes o menos severos (e.g. infección del tracto respiratorio). Otros signos de oclusión vascular pueden incluir dolor repentino, hinchazón repentina y decoloración azul ligera de las extremidades.

Si la oclusión ocurre en el ojo, el síntoma puede ser dolor, visión borrosa, la cual puede progresar a pérdida de la visión. Algunas veces la pérdida de la visión ocurre de manera inmediata.

Riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales (ATE)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de anticonceptivos con un riesgo incrementado para tromboembolismo arterial (infarto al miocardio) o por accidente cerebrovascular (e.g. ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular). Eventos tromboembólicos arteriales pueden ser fatales.

Factores de riesgo para ATE.

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales, o de un accidente cerebrovascular en usuarias de anticonceptivos hormonales combinados aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Miravelle® y Miravelle suave® están contraindicadas si una mujer tiene un factor de riesgo serio o varios factores de riesgo para ATE que la ponen en alto riesgo de una trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento de riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales – en este caso su riesgo total debe ser considerado. Si el balance de beneficios y riesgos es considerado ser negativo, no se debe prescribir un anticonceptivo hormonal combinado.

Tabla: Factores de Riesgo para ATE

Factor de Riesgo	Comentario
Edad aumentada	Particularmente por encima de los 35 años
Fumadora	Las mujeres deben ser aconsejadas de no fumar si desean utilizar un anticonceptivo hormonal combinado. Las mujeres mayores de 35 años que continúan fumando deben ser aconsejadas fuertemente de utilizar otro método de anticoncepción.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) mayor de 30Kg/m ²)	El riesgo aumenta sustancialmente a medida que aumenta el IMC.

	Particularmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Historia familiar positiva (tromboembolismo arterial en algún hermano o padre a una edad relativamente temprana (antes de los 50 años)	Si se sospecha predisposición genética, la mujer debe ser referida a un especialista para aconsejarla antes de decidir sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado.
Migraña	Un aumento en la frecuencia o severidad de la migraña durante el uso de anticonceptivos hormonales combinados (que pueden ser pródromos de un evento cerebrovascular) pueden ser motivo de suspensión inmediata.
Otras condiciones médicas asociadas con eventos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, enfermedad cardíaca vascular y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de ATE

En el evento de los síntomas las mujeres deberán buscar atención médica urgente e informar a su médico que está tomando anticonceptivos.

Síntomas de accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Repentina debilidad o entumecimiento de la cara, brazos o piernas, especialmente de un lado del cuerpo.
- Repentino temblor al caminar, mareo, pérdida del balance o coordinación.
- Repentina confusión, problemas al hablar o entendimiento
- Repentino problema de visión en uno o ambos ojos.
- Repentino dolor de cabeza severo o prolongado sin razón.
- Pérdida de la conciencia con o sin convulsión.

Síntomas temporales sugieren que el evento puede ser un ataque isquémico transitorio (AIT)

Síntomas de infarto al miocardio (MI) pueden incluir:

- Dolor, incomodidad, presión, pesadez, sensación de compresión en el pecho, brazo o debajo del esternón.
- Incomodidad radiante a la espalda, mandíbula, pecho, brazo ó estómago.
- Sensación de estar lleno, teniendo indigestión.
- Sudoración, náusea, vómitos, o mareos.
- Debilidad extrema, ansiedad o reducción de la respiración
- Palpitaciones rápidas o irregulares.

La aparición de uno o más de estos síntomas puede ser una razón para discontinuar de inmediato el uso de Miravelle suave® ó Miravelle®.

La presencia de un factor de riesgo serio o múltiples factores de riesgo para enfermedad venosa o arterial, respectivamente, puede también constituir una contraindicación. La posibilidad de terapia anticoagulante debería también ser tomada en cuenta.

Las usuarias de anticonceptivos deberán estar específicamente en contacto con su médico en el caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de sospecha o confirmación de trombosis el uso de anticonceptivo deberá ser discontinuado. Contracepción alternativa adecuada deberá ser iniciada por los efectos teratogénicos de las terapias anticoagulantes (cumarina).

Al considerar el riesgo/beneficio, el médico deberá tomar en cuenta que el tratamiento adecuado de una condición puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado con el embarazo es más alto que el asociado con el uso de anticonceptivos.

Tumores.

Estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos orales son un factor de riesgo para desarrollar cáncer cervical en la mujer infectado con el virus del papiloma humano (HPV). Sin embargo, hay todavía dudas acerca de que este hallazgo esté influenciado por confusión (e.g. diferencias en el número de relaciones sexuales o en el uso de barreras anticonceptivas).

Un meta análisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que hay un ligero incremento del riesgo ($RR=1.24$) de tener cáncer de seno diagnosticado en mujeres quienes están usando anticonceptivos. El exceso de riesgo desaparece gradualmente durante el curso de 10 años después de suspender el uso de anticonceptivos. Debido a que el cáncer de seno aparece en mujeres por encima de 40 años de edad, el número de cáncer de seno diagnosticados en mujeres usando anticonceptivos es pequeño en relación al riesgo general de cáncer de seno. Estos estudios no proveen evidencias por causas. El riesgo incrementado observado puede deberse a un diagnóstico temprano de cáncer de seno en usuarias de anticonceptivos, los efectos biológicos de anticonceptivo o la combinación de ambos. El cáncer de seno diagnosticado en usuarias tiende a ser menos avanzado clínicamente que el cáncer diagnosticado en no usuarias.

En raros casos, tumores benignos y malignos de hígado han sido reportados en usuarias de anticonceptivos. En casos aislados estos tumores son amenazas de hemorragias intra abdominales. Un tumor hepático debería ser considerado como diagnóstico diferencial

cuando hay dolor abdominal severo, agrandamiento del hígado, o signos de hemorragia intra abdominal en mujeres tomando anticonceptivos.

El tamaño de los fibromiomas del útero pueden variar con la administración de anticonceptivos hormonales combinados.

Con el uso de altas dosis de anticonceptivos (50mcg de etinilestradiol) el riesgo de cáncer endometrial o de ovario es reducido. Sin embargo, para anticonceptivos de baja dosis esto debe ser confirmado.

Otras condiciones.

Mujeres con hipergliceridemia o historia familiar pueden tener riesgo de pancreatitis cuando usan anticonceptivos.

A pesar de que pequeños incrementos en la presión sanguínea han sido reportados en algunas mujeres tomando anticonceptivos, el incremento relevante clínicamente es raro. Una relación entre anticonceptivo e hipertensión clínica no ha sido establecida. Sin embargo, si se desarrolla hipertensión durante el uso de anticonceptivos es prudente que el médico suspenda el anticonceptivo y trate la hipertensión. Donde se considere apropiado, el uso de anticonceptivo puede ser reanudado si los valores normotensos pueden ser registrados con terapia antihipertensiva.

Las siguientes condiciones han sido reportados que ocurren o se deterioran tanto en el embarazo como con el uso de anticonceptivos, pero la evidencia de una asociación con anticonceptivos no es concluyente; ictericia y/o prurito relacionado a colestasis, formación de cálculo biliar, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, gestación de herpes, pérdida de la audición y otoesclerosis relacionada (hereditaria), angioedema.

Disturbios agudos o crónicos de la función hepática puede necesitar una discontinuación del anticonceptivo hasta que los marcadores de la función hepática regresen a lo normal. Recurrente ictericia colestática la cual ocurre primero durante el embarazo o previo al uso de hormonas sexuales necesita la discontinuación del anticonceptivo.

A pesar que el anticonceptivo puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y tolerancia a la glucosa, no hay evidencia para alterar el régimen de terapia en diabéticos usando anticonceptivos, sin embargo mujeres diabéticas deberán ser cuidadosamente observadas mientras toman anticonceptivos.

Enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa han sido asociadas con el uso de anticonceptivos.

Cloasma puede ocasionalmente ocurrir, especialmente en mujeres con una historia de cloasma gravitacional. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar exposición al sol o radiación ultravioleta mientras toma anticonceptivos.

Miravelle suave® ó Miravelle® contiene lactosa. Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este producto.

Cuando se dé consejería sobre la elección del método anticonceptivo, toda la información mencionada arriba debe ser tenida en cuenta.

Examen médico/consulta

Antes del inicio o reinicio de Miravelle suave® ó Miravelle® se debe realizar el historial médico completo (incluyendo el historial familiar), y se deberá descartar que haya un embarazo. Se deberá tomar la presión arterial y hacer un examen físico teniendo en consideración las contraindicaciones y las advertencias. Es importante prestar atención a la información sobre trombosis venosa y arterial, incluyendo el riesgo de Miravelle suave® ó Miravelle® comparado con otros anticonceptivos, los síntomas de VTE y ATE, conocer los factores de riesgo y que debe hacer en el caso de sospecha de trombosis.

La mujer deberá también ser instruida en leer cuidadosamente el inserto y a adherirse a las advertencias dadas. La frecuencia y naturaleza de examinación deberá estar basada sobre guías prácticas establecidas y ser adaptadas a cada mujer

Se debe informar a la mujer que las pastillas anticonceptivas no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

Eficacia reducida

El efecto de los anticonceptivos orales puede verse disminuido en caso de olvido de la toma de tabletas, disturbios gastrointestinales o la administración concomitante de otros medicamentos.

Preparaciones con la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) y COCs, no debe ser usado mientras se toma Miravelle suave® ó Miravelle® debido al riesgo de disminución de la concentración en plasma y reducción del efecto clínico de Miravelle suave® ó Miravelle®.

Reducción en el control del ciclo

En relación con la toma de anticonceptivos orales, se puede presentar sangrado irregular (manchado y metrorragia) en particular durante los primeros meses. Por lo tanto, sólo será relevante evaluar la ocurrencia de sangrado irregular después de un período de adaptación de aproximadamente tres ciclos.

Si las irregularidades por hemorragias persisten u ocurren después de ciclos regulares previos se deben considerar causas no hormonales y se deben tomar precauciones diagnósticas y adecuadas para excluir algún proceso maligno o embarazo. Estos pueden incluir un legrado.

- Algunas mujeres no presentan un sangrado menstrual durante el periodo de descanso de las píldoras. Si las pastillas anticonceptivas se han tomado de acuerdo con las instrucciones descritas, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las pastillas anticonceptivas no se han tomado de acuerdo con las instrucciones antes del primer sangrado menstrual ausente, o en caso de que no se hayan presentado dos sangrados menstruales, se deberá descartar un embarazo antes de continuar con la toma de las pastillas anticonceptivas.

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, así:

- **Modificación de las Contraindicación, Precauciones y Advertencias**
- **Inserto versión v 2.0 de 18/12/2014**
- **Información para prescribir CCDS V 6.0 DE 18/12/2014**

Nuevas Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados no se deben tomar en ninguna de las siguientes condiciones. Si aparece alguna de éstas durante la primera vez que se utilizan anticonceptivos orales, el uso de estos últimos deberá interrumpirse inmediatamente.

- **Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (VTE)**
- **Trombosis venosa presente o en el historial médico (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).**

- Predisposición hereditaria o adquirida conocida para tromboembolismo venoso como APC-resistencia (incluyendo Factor V), deficiencia antitrombina-III, deficiencia proteína C, deficiencia proteína S.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Un alto riesgo de tromboembolismo venoso debido a la presencia de múltiples factores de riesgo.
- Presencia de riesgo de tromboembolismo arterial (ATE)
- Trombosis arterial presente o en el historial médico (e.g, infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (e.g. angina pectoris).
- Enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular presente o historial de accidente cerebrovascular o condición prodrómicas (e.g. ataque transitorio isquémico, TIA).
- Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis arterial, como hiperhomocisteinemia y anticuerpos-antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulantes lúpicos).
- Historial de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Presencia de un factor de riesgo grave o múltiple para trombosis arterial o por la presencia de uno factor de riesgo serio como:
 - Diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - Hipertensión severa
 - Dislipoproteinemia severa
- Pericarditis o historia si es asociado con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o historia de enfermedad hepática severa mientras que los valores de la función hepática no regresen a lo normal.
- Presencia o historial de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia o historia de tumores malignos de influencia de esteroides sexuales (e.g. órganos genitales o mamas)
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Hiperplasia endometrial
- Sospecha o presencia de embarazo.
- Hipersensibilidad a algunos componentes activos o excipientes
- Lupus eritematoso sistémico o historia de esta condición

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de empleo

Si está presente una de las condiciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación, se debe considerar discutir con la paciente la sustitución de Miravelle Suave® ó Miravelle®.

En el evento de empeoramiento, o aparición por primera vez de alguna de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer debe ser advertida de contactar a su médico para determinar si el uso de miravelle® o Miravelle suave® deba ser discontinuado.

2. Trastornos circulatorios:

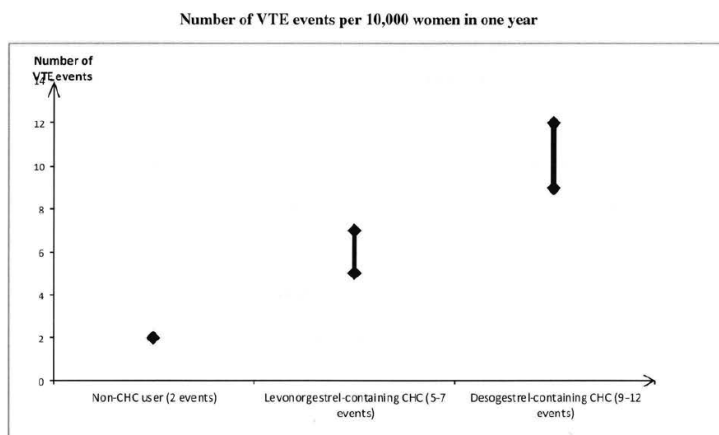
Riesgo de tromboembolismo venoso (VTE)

El uso de algunos anticonceptivos orales combinados conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (VTE, por sus siglas en inglés) comparado con la no utilización de los mismos. Productos que contienen levonogestrel, norgestimate o noretisterona están asociados con menor riesgo de VTE. Otros productos como etinilestradiol + desogestrel pueden tener dos veces el nivel de riesgo. La decisión de usar un producto más que otro de menor riesgo de VTE deberá ser tomada solo después de discutir con la paciente y asegurarse que ella entienda los riesgos de VTE con etinilestradiol + desogestrel, como sus factores de riesgo presentes influyen este riesgo y que su riesgo de VTE es más alto en el primer año de uso. Hay también algunas evidencias que el riesgo es incrementado cuando un anticonceptivo es recommenzado después de un reposo de 4 semanas o más.

En mujeres quienes no usan un anticonceptivo y no están embarazadas, cerca de 2 de 10.000 pueden desarrollar un VTE durante el primer año. Sin embargo, en cualquier mujer el riesgo puede ser mayor dependiendo de sus factores de riesgo (ver abajo).

En un estimado que de 10.000 mujeres que usan anticoncentivos conteniendo desogestrel entre 9 y 12 mujeres puedan desarrollar un VTE en el primer año, esto se compara con 6 mujeres quienes usan un anticonceptivo que contiene levonorgestrel.

En ambos casos, el número de VTE por año es más bajo que el número esperado durante el embarazo o en el período de postparto. VTE puede ser fatal en 1-2% de los casos.



Para anticonceptivos que contienen desogestrel o gestodeno con 20 mcg de etinilestradiol la data epidemiológica no sugiere un menor riesgo de VTE que aquellos que contienen 30 mcg de etinilestradiol.

En raras ocasiones, la trombosis ha sido reportada en usuarias de anticonceptivos, en otros vasos sanguíneos, e.g. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o de la retina.

Factores de riesgo para VTE

El riesgo para tromboembolia venosa en usuarias de anticonceptivos puede incrementarse sustancialmente en la mujer con factores de riesgo adicionales, particularmente si hay múltiples factores de riesgo (ver tabla).

Miravelle suave® ó Miravelle® está contraindicado si la mujer tiene múltiples factores de riesgo que la pongan en mayor riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que se incremente el riesgo por la suma de sus factores individuales, en este caso que su riesgo total de VTE deberá ser considerado. Si el balance de beneficios y riesgos es considerado a ser negativo, un anticonceptivo no deberá ser prescrito.

Tabla de factores de riesgos para VTE

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal mayor a 30Kg/m ²)	Incrementa el riesgo sustancialmente. Particularmente importante considerar si otro factor de riesgo también está presente.

Inmovilización prolongada, cirugía mayor, alguna cirugía de piernas o pelvis, neurocirugía, o trauma mayor. Nota: inmovilización temporal incluyendo viaje aéreo por más de 4 horas puede también ser un factor de riesgo para VTE, particularmente en mujeres con otros factores de riesgo	En estas situaciones es recomendable discontinuar el uso del anticonceptivo (parche, píldora, anillo) (en el caso de cirugías electivas al menos 4 horas antes) y no retomarlo al menos 2 semanas después de completada la rehabilitación. Otro método de contracepción deberá ser usado para evitar embarazo. Tratamiento antitrombótico deberá ser considerado si Miravelle suave® ó Miravelle® no se ha discontinuado por adelantado
Historia positiva familiar (tromboembolismo venoso en un hermano o pariente especialmente a temprana edad, antes de los 50)	Si una predisposición hereditaria es sospechada la mujer deberá ser referida a un especialista para su evaluación antes de iniciar el uso de anticonceptivos.
Otras condiciones médicas asociadas con VTE	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y enfermedad de células rojas
Edad avanzada	Parcialmente a partir de los 35 años.

Esto no es un consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y tromboflebitis superficial en el comienzo o progresión de la trombosis venosa.

El aumento de riesgo de tromboembolismo durante el embarazo, y particularmente durante las 6 semanas del puerperio, deben ser consideradas.

Los síntomas de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar):

En el evento de los síntomas las mujeres podrían ser advertidas de solicitar atención médica urgente y de informar a su médico que está tomando Miravelle suave® ó Miravelle®.

Síntomas de trombosis venosa profunda (DVT) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de una pierna y/o del pie o a lo largo de una vena en la pierna.
- Dolor o presión en la pierna el cual puede ser sentido solo cuando se está de pie o caminando.
- Calor incrementado en la pierna afectada, piel roja o decolorada sobre la piel.

Síntomas de embolismo pulmonar (PE) pueden incluir:

- Aparición repentina inexplicable de dificultada para respirar o respiración rápida.
- Repentino inicio de tos el cual puede estar asociado con hemoptisis
- Dolor en el pecho
- Dolor de cabeza ligero o mareo
- Latidos de corazón rápidos o irregulares.

Algunos de estos síntomas (e.g. dificultad para respirar, tos) no son específicos y podrían ser interpretados por error como síntomas de enfermedades más comunes o menos severos (e.g. infección del tracto respiratorio). Otros signos de oclusión vascular pueden incluir dolor repentino, hinchazón repentina y decoloración azul ligera de las extremidades.

Si la oclusión ocurre en el ojo, el síntoma puede ser dolor, visión borrosa, la cual puede progresar a pérdida de la visión. Algunas veces la pérdida de la visión ocurre de manera inmediata.

Riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales (ATE)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de anticonceptivos con un riesgo incrementado para tromboembolismo arterial (infarto al miocardio) o por accidente cerebrovascular (e.g. ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular). Eventos tromboembólicos arteriales pueden ser fatales.

Factores de riesgo para ATE.

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales, o de un accidente cerebrovascular en usuarias de anticonceptivos hormonales combinados aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Miraville® y Miraville suave® están contraindicadas si una mujer tiene un factor de riesgo serio o varios factores de riesgo para ATE que la ponen en alto riesgo de una trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento de riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales – en este caso su riesgo total debe ser considerado. Si el balance de beneficios y riesgos es considerado ser negativo, no se debe prescribir un anticonceptivo hormonal combinado.

Tabla: Factores de Riesgo para ATE

Factor de Riesgo	Comentario
Edad aumentada	Particularmente por encima de los 35 años
Fumadora	Las mujeres deben ser aconsejadas de no fumar si desean utilizar un anticonceptivo hormonal combinado. Las mujeres mayores de 35 años que continúan fumando deben ser

	aconsejadas fuertemente de utilizar otro método de anticoncepción.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) mayor de 30Kg/m²)	El riesgo aumenta sustancialmente a medida que aumenta el IMC. Particularmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Historia familiar positiva (tromboembolismo arterial en algún hermano o padre a una edad relativamente temprana (antes de los 50 años)	Si se sospecha predisposición genética, la mujer debe ser referida a un especialista para aconsejarla antes de decidir sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado.
Migraña	Un aumento en la frecuencia o severidad de la migraña durante el uso de anticonceptivos hormonales combinados (que pueden ser pródromos de un evento cerebrovascular) pueden ser motivo de suspensión inmediata.
Otras condiciones médicas asociadas con eventos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, enfermedad cardíaca vascular y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de ATE

En el evento de los síntomas las mujeres deberán buscar atención médica urgente e informar a su médico que está tomando anticonceptivos.

Síntomas de accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Repentina debilidad o entumecimiento de la cara, brazos o piernas, especialmente de un lado del cuerpo.
- Repentino temblor al caminar, mareo, pérdida del balance o coordinación.
- Repentina confusión, problemas al hablar o entendimiento
- Repentino problema de visión en uno o ambos ojos.
- Repentino dolor de cabeza severo o prolongado sin razón.
- Pérdida de la conciencia con o sin convulsión.

Síntomas temporales sugieren que el evento puede ser un ataque isquémico transitorio (AIT)

Síntomas de infarto al miocardio (MI) pueden incluir:

- Dolor, incomodidad, presión, pesadez, sensación de compresión en el pecho, brazo o debajo del esternón.
- Incomodidad radiante a la espalda, mandíbula, pecho, brazo ó estómago.

Acta No. 03 de 2015

Página 511 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Sensación de estar lleno, teniendo indigestión.
- Sudoración, náusea, vómitos, o mareos.
- Debilidad extrema, ansiedad o reducción de la respiración
- Palpitaciones rápidas o irregulares.

La aparición de uno o más de estos síntomas puede ser una razón para discontinuar de inmediato el uso de Miravelle suave® ó Miravelle®.

La presencia de un factor de riesgo serio o múltiples factores de riesgo para enfermedad venosa o arterial, respectivamente, puede también constituir una contraindicación. La posibilidad de terapia anticoagulante debería también ser tomada en cuenta.

Las usuarias de anticonceptivos deberán estar específicamente en contacto con su médico en el caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de sospecha o confirmación de trombosis el uso de anticonceptivo deberá ser discontinuado. Contracepción alternativa adecuada deberá ser iniciada por los efectos teratogénicos de las terapias anticoagulantes (cumarina).

Al considerar el riesgo/beneficio, el médico deberá tomar en cuenta que el tratamiento adecuado de una condición puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado con el embarazo es más alto que el asociado con el uso de anticonceptivos.

Tumores.

Estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos orales son un factor de riesgo para desarrollar cáncer cervical en la mujer infectado con el virus del papiloma humano (HPV). Sin embargo, hay todavía dudas acerca de que este hallazgo esté influenciado por confusión (e.g. diferencias en el número de relaciones sexuales o en el uso de barreras anticonceptivas).

Un meta análisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que hay un ligero incremento del riesgo ($RR=1.24$) de tener cáncer de seno diagnosticado en mujeres quienes están usando anticonceptivos. El exceso de riesgo desaparece gradualmente durante el curso de 10 años después de suspender el uso de anticonceptivos. Debido a que el cáncer de seno aparece en mujeres por encima de 40 años de edad, el número de cáncer de seno diagnosticados en mujeres usando anticonceptivos es pequeño en relación al riesgo general de cáncer de seno. Estos estudios no proveen evidencias por causas. El riesgo incrementado

observado puede deberse a un diagnóstico temprano de cáncer de seno en usuarias de anticonceptivos, los efectos biológicos de anticonceptivo o la combinación de ambos. El cáncer de seno diagnosticado en usuarias tiende a ser menos avanzado clínicamente que el cáncer diagnosticado en no usuarias.

En raros casos, tumores benignos y malignos de hígado han sido reportados en usuarias de anticonceptivos. En casos aislados estos tumores son amenazas de hemorragias intra abdominales. Un tumor hepático debería ser considerado como diagnóstico diferencial cuando hay dolor abdominal severo, agrandamiento del hígado, o signos de hemorragia intra abdominal en mujeres tomando anticonceptivos.

El tamaño de los fibromiomas del útero pueden variar con la administración de anticonceptivos hormonales combinados.

Con el uso de altas dosis de anticonceptivos (50mcg de etinilestradiol) el riesgo de cáncer endometrial o de ovario es reducido. Sin embargo, para anticonceptivos de baja dosis esto debe ser confirmado.

Otras condiciones.

Mujeres con hipergliceridemia o historia familiar pueden tener riesgo de pancreatitis cuando usan anticonceptivos.

A pesar de que pequeños incrementos en la presión sanguínea han sido reportados en algunas mujeres tomando anticonceptivos, el incremento relevante clínicamente es raro. Una relación entre anticonceptivo e hipertensión clínica no ha sido establecida. Sin embargo, si se desarrolla hipertensión durante el uso de anticonceptivos es prudente que el médico suspenda el anticonceptivo y trate la hipertensión. Donde se considere apropiado, el uso de anticonceptivo puede ser reanudado si los valores normotensos pueden ser registrados con terapia antihipertensiva.

Las siguientes condiciones han sido reportados que ocurren o se deterioran tanto en el embarazo como con el uso de anticonceptivos, pero la evidencia de una asociación con anticonceptivos no es concluyente; ictericia y/o prurito relacionado a colestasis, formación de cálculo biliar, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, gestación de herpes, pérdida de la audición y otoesclerosis relacionada (hereditaria), angioedema.

Disturbios agudos o crónicos de la función hepática puede necesitar una discontinuación del anticonceptivo hasta que los marcadores de la función hepática regresen a lo normal. Recurrente ictericia colestática la cual ocurre primero durante el embarazo o previo al uso de hormonas sexuales necesita la discontinuación del anticonceptivo.

A pesar que el anticonceptivo puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y tolerancia a la glucosa, no hay evidencia para alterar el régimen de terapia en diabéticos usando anticonceptivos, sin embargo mujeres diabéticas deberán ser cuidadosamente observadas mientras toman anticonceptivos.

Enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa han sido asociadas con el uso de anticonceptivos.

Cloasma puede ocasionalmente ocurrir, especialmente en mujeres con una historia de cloasma gravitacional. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar exposición al sol o radiación ultravioleta mientras toma anticonceptivos.

Miravelle suave® ó Miravelle® contiene lactosa. Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este producto.

Cuando se dé consejería sobre la elección del método anticonceptivo, toda la información mencionada arriba debe ser tenida en cuenta.

Examen médico/consulta

Antes del inicio o reinicio de Miravelle suave® ó Miravelle® se debe realizar el historial médico completo (incluyendo el historial familiar), y se deberá descartar que haya un embarazo. Se deberá tomar la presión arterial y hacer un examen físico teniendo en consideración las contraindicaciones y las advertencias. Es importante prestar atención a la información sobre trombosis venosa y arterial, incluyendo el riesgo de Miravelle suave® ó Miravelle® comparado con otros anticonceptivos, los síntomas de VTE y ATE, conocer los factores de riesgo y que debe hacer en el caso de sospecha de trombosis.

La mujer deberá también ser instruida en leer cuidadosamente el inserto y a adherirse a las advertencias dadas. La frecuencia y naturaleza de examinación deberá estar basada sobre guías prácticas establecidas y ser adaptadas a cada mujer

Se debe informar a la mujer que las pastillas anticonceptivas no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

Eficacia reducida

El efecto de los anticonceptivos orales puede verse disminuido en caso de olvido de la toma de tabletas, disturbios gastrointestinales o la administración concomitante de otros medicamentos.

Preparaciones con la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) y COCs, no debe ser usado mientras se toma Miravelle suave® ó Miravelle® debido al riesgo de disminución de la concentración en plasma y reducción del efecto clínico de Miravelle suave® ó Miravelle®.

Reducción en el control del ciclo

En relación con la toma de anticonceptivos orales, se puede presentar sangrado irregular (manchado y metrorragia) en particular durante los primeros meses. Por lo tanto, sólo será relevante evaluar la ocurrencia de sangrado irregular después de un período de adaptación de aproximadamente tres ciclos.

Si las irregularidades por hemorragias persisten u ocurren después de ciclos regulares previos se deben considerar causas no hormonales y se deben tomar precauciones diagnósticas y adecuadas para excluir algún proceso maligno o embarazo. Estos pueden incluir un legrado.

- **Algunas mujeres no presentan un sangrado menstrual durante el periodo de descanso de las píldoras. Si las pastillas anticonceptivas se han tomado de acuerdo con las instrucciones descritas, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las pastillas anticonceptivas no se han tomado de acuerdo con las instrucciones antes del primer sangrado menstrual ausente, o en caso de que no se hayan presentado dos sangrados menstruales, se deberá descartar un embarazo antes de continuar con la toma de las pastillas anticonceptivas.**

3.4.9. PEMETREXED DISODICO PARA INYECCIÓN 500 mg

Expediente : 20071995
Radicado : 2014170527
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Ropsohn Therapeutics LTDA.

Acta No. 03 de 2015

Página 515 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada vial contiene 551.2 mg de pemetrexed disodico equivalente a 500 mg de pemetrexed base

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Mesotelioma: En combinación con un agente platino está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno cuya enfermedad no es resecable o que de cualquier modo no son candidatos a cirugía curativa.

Cáncer pulmonar a células no pequeñas, no escamosas combinación con cisplatino: En combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas no escamosas localmente avanzado o metastásico.

Cáncer pulmonar a células no pequeñas no escamosas - después de quimioterapia previa. Está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas no escamosas localmente avanzado a metastásico, después de quimioterapia previa.

Cáncer pulmonar a células no pequeñas no escamosas - mantenimiento. Está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas no escamosas localmente avanzado o metastático, excepto aquellos que tengan histología predominantemente de células escamosas, cuya enfermedad no ha progresado luego de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea con un agente platino.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas al pemetrexed o a cualquiera de los demás excipientes que componen la fórmula.

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 las Contraindicación
- Inserto versión V1-12-14

Contraindicaciones: Pemetrexed está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas a Pemetrexed o a cualquiera de los demás

Acta No. 03 de 2015

Página 516 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

excipientes que componen la fórmula. Lactancia. No administrar concomitantemente con vacuna de fiebre amarilla.

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, así:

- Modificación de las Contraindicación
- Inserto versión V1-12-14

Nuevas Contraindicaciones: Pemetrexed está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas a Pemetrexed o a cualquiera de los demás excipientes que componen la fórmula. Lactancia. No administrar concomitantemente con vacuna de fiebre amarilla.

3.4.10. ZOLNOX 5 mg SPRAY NASAL

Expediente : 20063667
Radicado : 2014167670
Fecha : 17/12/2014
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada 100 mL contiene 5 mg de zolmitriptan

Forma farmacéutica: Solución nasal

Indicaciones: Tratamiento agudo de la cefalea migrañosa con o sin aura. Vía nasal, además cefalea en racimos.

Contraindicaciones: La cardiopatía isquémica o en pacientes con angina de Prinzmetal, síntomas compatibles con una posible enfermedad cardíaca isquémica, hipertensión no controlada, síndrome de Wolff-Parkinson-White síndrome, el uso dentro de las 24 h de tratamiento con otro agonista 5-HT o como cornezuelo de centeno que contenga ergotamina o medicación, la co-administración de, o dentro de 2 semanas de interrupción de, un inhibidor de la MAO, la gestión de la migraña hemipléjica o basilar.

Precauciones:

Embarazo: categoría C. Lactancia: indeterminado.

Acta No. 03 de 2015

Página 517 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Niños: la seguridad y eficacia no se ha establecido.

Ancianos: la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años de edad no establecida.

Función hepática: utilizar con precaución, las dosis de uso menor de 2,5 mg.

Eventos cardíacos/vasoconstricción: los eventos coronarios, aunque muy raros, puede ocurrir después de la administración de agonistas 5-HT₁. Administrar la primera dosis en el consultorio del médico tratante para los pacientes con posible riesgo de enfermedad coronaria no reconocido. Si ocurren síntomas compatibles con angina, se debe hacer una evaluación de los cambios isquémicos del ecg. Puede causar vasoespasmo coronario en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria (CAD).

Eventos cerebrovasculares: hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, accidente cerebrovascular y otros eventos vasculares cerebrales han sido reportados con agonistas 5-HT₁.

Crisis hipertensiva: elevación de la presión arterial, incluyendo crisis hipertensiva, han sido reportados. Efectos sobre la capacidad de conducir: la migraña o el tratamiento con zolmitriptán pueden producir somnolencia. Se debe prevenir a los pacientes en relación a su limitación en la capacidad para realizar tareas complejas, tales como conducir, durante las crisis de migraña y tras la administración de zolmitriptán.

Advertencias:

Poblaciones especiales: Disfunción renal: se puede reducir el cl renal en un 25% en pacientes con deterioro grave de la función renal. No hay cambios en el cl en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática grave, la c_{max}, t_{max} y abc aumentaron 1,5, 2 - y 3-veces, respectivamente. No ha sido evaluado el efecto de la disfunción hepática sobre cinética del zolmitriptán en la forma de aerosol nasal. Por lo anterior es deseable administrar con precaución en pacientes con enfermedad hepática, generalmente con dosis inferiores a 2,5 mg.

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

Acta No. 03 de 2015

Página 518 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nuevas Contraindicaciones: Zolnox está contraindicado en pacientes con: Angina de pecho, isquemia silente documentada, angina vaso espástica incluyendo angina de Prinzmetal, antecedentes de infarto del miocardio. Arritmias asociadas a desórdenes de la conducción por vías accesorias como el Síndrome de Wolff-Parkinson-White. Antecedentes de enfermedad cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios (AIT), historia de migraña basilar o hemipléjica. Enfermedad vascular periférica. Enfermedad isquémica intestinal. Hipertensión no controlada. Uso reciente, dentro de las 24 horas, de agonistas 5-HT₁, medicamentos que contengan ergotamina, o tipo ergot (dihidroergotamina, metisergide). Administración concomitante con IMAOs o discontinuación reciente de un IMAO (esto es alrededor de 2 semanas). Antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula.

Nuevas Advertencias: No se ha establecido plenamente su seguridad en embarazadas o lactantes, como tampoco en niños, ni mayores de 65 años. Pacientes con deterioro grave de la función renal o hepática, en este caso se deben administrar dosis inferiores a 2,5 mg. El zolmitriptan puede producir somnolencia, por lo anterior debe tenerse precaución cuando se requieran realizar tareas complejas.

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

Nuevas Contraindicaciones: Zolnox está contraindicado en pacientes con: Angina de pecho, isquemia silente documentada, angina vaso espástica incluyendo angina de Prinzmetal, antecedentes de infarto del miocardio. Arritmias asociadas a desórdenes de la conducción por vías accesorias como el Síndrome de Wolff-Parkinson-White. Antecedentes de enfermedad cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios (AIT), historia de migraña basilar o hemipléjica. Enfermedad vascular periférica. Enfermedad isquémica intestinal. Hipertensión no controlada. Uso reciente, dentro de las 24 horas, de agonistas 5-HT₁, medicamentos que contengan ergotamina, o tipo ergot (dihidroergotamina, metisergide). Administración concomitante con IMAOs o discontinuación reciente de un IMAO (esto es alrededor de 2 semanas). Antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula.

Nuevas Advertencias: No se ha establecido plenamente su seguridad en embarazadas o lactantes, como tampoco en niños, ni mayores de 65 años. Pacientes con deterioro grave de la función renal o hepática, en este caso se deben administrar dosis inferiores a 2,5 mg. El zolmitriptan puede producir somnolencia,

por lo anterior debe tenerse precaución cuando se requieran realizar tareas complejas.

3.4.11. FERTIRING® ANILLO VAGINAL

Expediente : 20040856
Radicado : 2014170132
Fecha : 18/12/2014
Interesado : ABL Pharma Colombia S.A.

Composición: Cada anillo de liberación prolongada contiene 1 g de progesterona micronizada

Forma farmacéutica: Implante y sistemas intrauterinos e intraoculares

Indicaciones: Suplemento lúteo en mujeres que requieran aporte exógeno con progesterona, como son los casos de infertilidad asociada a deficiencia de progesterona, receptoras de ovodonación, fecundación in vitro, transferencias embrionarias y otras técnicas de reproducción asistida.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes. No debe utilizarse cuando hay infección del tracto genital de la mujer (endometriosis postparto o aborto infectado).

Precauciones y advertencias: en caso de dispareunia, actinomicosis genital, sospecha o presencia de patología neoplásica endometrial o cervical, infecciones urinarias y vaginales repetitivas, se debe evaluar si el uso del anillo representa un riesgo adicional para la paciente. Si se producen infecciones vaginales durante el uso deben tratarse y el profesional a cargo debe decidir si el anillo debe ser extraído.

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 las precauciones y advertencias
- Inserto versión 3.0.

Nuevas Precauciones y Advertencias

Acta No. 03 de 2015

Página 520 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Precauciones

En caso dispareunía, actinomicosis genital, malignidad endometrial o cervical o Infecciones urinarias a repetición, el especialista debe evaluar si el uso del anillo representa un riesgo adicional para cada paciente.

Si se producen infecciones vaginales durante el uso deben tratarse y el profesional a cargo debe decidir si el anillo debe extraerse. Si esto se hace, se puede reiniciar el uso de un nuevo anillo al término del tratamiento.

Se recomienda Instruir a las mujeres que usan el anillo de consultar un profesional en casos de dolor, descarga maloliente y/o lesiones genitales.

Advertencias

Los anillos vaginales de Fertiring deben ser remplazados a intervalos de 90 ± 10 días. Se recomienda instruir a las mujeres que usan el anillo que consulten a un profesional en casos de dolor, descarga maloliente y/o lesiones genitales.

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, así:

- Modificación de las precauciones y advertencias
- Inserto versión 3.0.

Nuevas Precauciones y Advertencias

Precauciones

En caso dispareunía, actinomicosis genital, malignidad endometrial o cervical o Infecciones urinarias a repetición, el especialista debe evaluar si el uso del anillo representa un riesgo adicional para cada paciente.

Si se producen infecciones vaginales durante el uso deben tratarse y el profesional a cargo debe decidir si el anillo debe extraerse. Si esto se hace, se puede reiniciar el uso de un nuevo anillo al término del tratamiento.

Se recomienda Instruir a las mujeres que usan el anillo de consultar un profesional en casos de dolor, descarga maloliente y/o lesiones genitales.

Advertencias

Los anillos vaginales de Fertiring deben ser remplazados a intervalos de 90 $\pm$ 10 días.

Se recomienda instruir a las mujeres que usan el anillo que consulten a un profesional en casos de dolor, descarga maloliente y/o lesiones genitales.

3.4.12. DIANE® - 35

Expediente : 19942623
Radicado : 2014017820
Fecha : 2014/12/01
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta cubierta (gragea) contiene 2 mg de acetato de ciproterona y 0,035 mg etinilestradiol

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica (gragea)

Indicaciones: Tratamiento del acne tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos, androgenesis severa previamente diagnosticada en la mujer. Síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia, antecedentes de herpes grávidico, hipertensión, presencia o antecedentes de las siguientes situaciones: episodios tromboembólicos arteriales o venosos, accidentecerebrovascular prodromos de una trombosis, pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante, tumores hepáticos (benignos o malignos), enfermedad hepática severa, antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales, diabetes mellitus con compromiso vascular, neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales, hemorragia vaginal son diagnosticar, hipersensibilidad al medicamento. No utilizar en las indicaciones aceptadas como medicamento de primera línea.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de las contraindicaciones, precauciones y advertencias en el sentido de incluir como advertencias “No usar concomitante con anticonceptivos hormonales además de que no debe usarse como anticonceptivo oral” para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que debe incluir en advertencias: “No usar concomitantemente con anticonceptivos hormonales y no usar como anticonceptivo oral en indicación única o principal”, para el producto de la referencia.

3.4.13. STOCRIN® 600 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19934317
Radicado : 2014058970 / 2014168878
Fecha : 18/12/2014
Fecha CR : 15/01/2015
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 600 mg de efavirenz.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento combinado antiviral de adultos, adolescentes y niños infectados con eL VIH-1

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de sus componentes. no deberá ser administrado concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida o bepridil porque la competencia por la CYP3A4 del efavirenz podría resultar en inhibición del metabolismo de estos fármacos, y crear el potencial de eventos adversos serios y/o amenazantes para la vida (ej. arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria). Stocrin® no debe ser administrado concomitantemente con voriconazol, porque el efavirenz disminuye significativamente la concentración plasmática del voriconazol mientras que el voriconazol también incrementa significativamente la concentración plasmática del efavirenz.

No debe ser utilizado como único agente para tratar el VIH o agregado como un único agente a un régimen que esté fallando. La terapia deberá ser siempre iniciada en combinación con uno o más agentes antiretrovirales a los cuales el paciente no ha sido expuesto previamente.

La elección de nuevos agentes antiretrovirales para ser usados en combinación con Stocrin® deberá tomar en potencial para resistencia cruzada viral. Virus resistentes

Acta No. 03 de 2015

Página 523 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

emergen rápidamente cuando Stocrin® es administrado como monoterapia. Debe evitarse el embarazo en mujeres que usan Stocrin®.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014008708 emitido mediante Acta No. 14 de 2014, numeral 3.4.6, en el sentido de:

- Incluir en las contraindicaciones y advertencias el párrafo requerido.
- Allegar la información para prescribir e inserto versión 072014, en los cuales se corrige el ítem de Registro Sanitario, figurando ahora Registro Sanitario No. INVIMA 2013M-0002465-R1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2014, numeral 3.4.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión 072014 e inserto versión 072014 para el producto de la referencia.

3.4.14. CLORFENIRAMINA JARABE

Expediente : 19940383
Radicado : 2014031478
Fecha : 2014/03/13
Interesado : Laboratorios Licol S.A.S.

Composición: Cada 100 mL contiene 0,04 g de clorfeniramina maleato

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, terapia concomitante con inhibidores de la MAO. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertrofia prostática, asma bronquial, obstrucción píloro-duodenal. No ingerir bebidas alcohólicas. Puede producir somnolencia, por lo tanto debe evitarse manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión

Acta No. 03 de 2015

Página 524 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Revisora conceptuar sobre las contraindicaciones y advertencia solicitada por el interesado, que a la letra indica: “Hipersensibilidad a los componentes, terapia concomitante con inhibidores de la MAO. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertrofia prostática, asma bronquial, obstrucción piloro-duodenal. No ingerir bebidas alcohólicas. Puede producir somnolencia, por lo tanto debe evitarse manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto para mayor discusión.

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1. DIPIRONA

Radicado : 15018441
Fecha : 24/02/2015
Interesado : Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el principio activo dipirona.

La dipirona, conocida también como Metanizol, es un agente perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroides (AINES), utilizado desde hace varias décadas para el tratamiento del dolor y la fiebre, con notables ventajas sobre otro tipo de analgésicos como tratamiento del dolor y la fiebre, con notables ventajas sobre otro tipo de analgésicos como los opioides e incluso sobre otros analgésicos de su grupo, ya que si inhibición de la síntesis de prostaglandinas es predominante en sistema nervioso central, y escasa a nivel periférico por lo que no comparten los efectos por inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel periferico. Sin embargo el perfil de seguridad de la Dipirona ha sido ampliamente cuestionado ya que con frecuencia, se ha relacionado se administración con una aparición de agranulocitosis entre otras discrepancias sanguíneas como aplasia molucular.

En Colombia, en Julio de 2000. Antes de la implantación del programa nacional de farmacovigilancia, el INVIMA emite un comunicado, para evitar el mal uso del medicamento racionalizar su uso y condicionar su seguimiento, ordenado venta únicamente con formula médica, utilizar como medicamento la segunda línea para el

manejo del dolor y la fiebre, implementar un programa con reportes trimestrales, uso pediátrico bajo responsabilidad del especialista, uso parenteral únicamente en instituciones prestadoras del servicio de salud, para dolores postquirúrgicos, cáncer quemaduras, entre otros, cuando su uso se prolongue por más de 7 días realizar control, de hemograma.

El principio activo cuenta con 47 registros sanitarios INVIMA vigentes

El perfil de seguridad de los medicamentos son:

Indicaciones INVIMA: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones INVIMA: Úlcera péptica, insuficiencia hepática o renal grave, sensibilidad a las pirazolonas y sus derivados, hemaotopatías. Puede producir agranulocitosis a veces fatal. No debe usarse por periodos prolongados. Durante el tratamiento debe realizarse control del cuadro hemático.

Para el caso de Colombia, en el periodo comprendido entre 2002 y 2015 se han registrado 1556 reportes de eventos adversos asociados con el uso de Dipirona, en los cuales se identificaron 2499 reacciones adversas:

- Severidad: 2130 reacciones fueron no serias (85.2%) y 369 fueron clasificadas como serias (14.8%).
- Causalidad: Según los criterios de causalidad de la Organización Mundial de la Salud, las reacciones adversas se clasifican de la siguiente manera:

No.	Causalidad	No. reacciones adversas	%
1	Posible	1299	52
2	Probable	1026	41.1
3	Definitiva	103	8,64.1
4	No evaluable / Inclasificable	38	1.5
5	Improbable	17	0.7
6	Condicional / No Clasificada	16	0.6
	Total general	2499	100.0

- Sistema Alterado: Las 2449 reacciones adversas reportadas se distribuyen según el sistema afectado de la siguiente manera:

Acta No. 03 de 2015

Página 526 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

No	Sistema Alterado	No. reacciones adversas	%
1	Alteraciones de la piel y anexo	1384	55.4
2	Alteraciones generales	346	13.8
3	Alteraciones del sistema gastrointestinal	181	7.2
4	Alteraciones del sistema nervioso central y periférico	130	5.2
5	Alteraciones del sistema respiratorio	130	5.2
6	Alteraciones del sistema urinario	105	4.2
7	Alteraciones cardiovasculares generales	56	2.2
8	Alteraciones vasculares (extracardiaca)	53	2.1
9	Alteraciones del ritmo y de la frecuencia cardiaca	34	1.4
10	Alteraciones psiquiátricas	31	1.2
11	Alteraciones de la visión	15	0.6
12	Alteraciones de las células blancas y del sistema	12	0.5
13	Alteraciones de las plaquetas, el sangrado y la coagulación	8	0.3
14	Alteraciones de las células rojas	5	0.2
15	Alteraciones mio-endo-pericardiacas y valvulares	5	0.2
16	Alteraciones del sistema musculo – esquelético	1	0.04
17	Alteraciones en el sitio de administración	1	0.04
18	Alteraciones metabólicas y nutricionales	1	0.04
19	Términos para eventos secundarios	1	0.04
	Total general	2499	100

- Mortalidad: Se registraron 12 casos de mortalidad en los pacientes en el periodo estudiado, dichos eventos fueron clasificados según su casualidad

En cuanto a ensayos clínicos con esta molécula, en el país no existen registros ni como medicamento en investigación, ni como medicamento comparador. De igual forma tampoco se encuentran reportes de casos de Eventos Adversos relacionados con esta molécula.

El Análisis y Propuestas por parte del Grupo de Farmacovigilancia:

- Se recomienda que los productos que contienen Dipirona como principio activo cuenten con las siguientes contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Acta No. 03 de 2015

Página 527 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a metamizol o a otras pirazolonas o pirazolidinas (isopropaliminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), así como pacientes con hipersensibilidad a algunos de los excipientes.
- Pacientes con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide en respuesta a los salicatos, paracetamoles, u otros analgésicos no narcóticos.
- Pacientes con porfiria hepática intermitente aguda.
- Pacientes con deficiencia genética de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa
- Pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea o enfermedad del sistema hematopoyético.
- Tercer trimestre de embarazo
- Neonatos y lactantes menores de 3 meses o de menos de 5 Kg de peso corporal
- Lactante menores de un año por vía intravenosa

Advertencias y precauciones

- La Dipirone debe administrarse bajo estricta prescripción médica. El uso de Dipirone en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista.
- La agranulocitosis inducida por Metamizol (Dipirone) en un accidente de origen inmuno-alérgico que dura por lo menos una semana. Esta reacción es muy rara, puede ser severa, amenazar la vida y puede ser fatal. No son dosis-dependiente y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.
- El shock anafiláctico ocurre especialmente en pacientes sensibilizados. Por lo tanto, el Metamizol debe ser prescrito con precaución en pacientes asmáticos o pacientes atópicos.
- Cuando aparezcan signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, se deben interrumpir inmediatamente la administración de Dipirone y se debe realizar seguimiento clínico y para clínico según sea el caso.
- A todos los pacientes se les deben advertir que busquen atención médica inmediata si presenta signos o síntomas que sugieran discrasias sanguíneas (ej. Malestar general, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) durante el tratamiento con Metamizol.
- La administración de Metamizol puede causar reacciones de hipotensión. Estas reacciones son posiblemente dosis-dependiente y es más probable que se produzcan en casos de administración parenteral. Para evitar este tipo de reacciones se recomienda:
Administración lenta cuando se administrado por vía intravenosa.
Estabilización hemodinámica en o pacientes con hipotensión preexistente, hipovolemia o deshidratación o con inestabilidad circulatoria o con insuficiencia circulatoria incipiente.

Tener precaución en pacientes con fiebre alta.

- La Dipirona solo se debe utilizar tras una valoración del balance beneficio-riesgo y deben tomarse las medidas adecuadas en pacientes ancianos o pacientes con la función renal o hepática alterada.
- Se han descrito casos de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con tratamientos (p.ej. AINEs) asociados con la hemorragia gastrointestinal o habían sufrido una sobredosis de Metamizol.

Cuando el uso parenteral de Dipirona se prolonga más de 7 días, debe realizarse control con hemograma.

CONCEPTO: Analizada la información allegada por el Grupo de Farmacovigilancia en torno al estado del arte del principio activo Dipirona, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda unificar la información farmacológica para los productos que incluyan como principio activo dipirona, así:

Indicaciones:

Analgésico, antipirético de segunda línea en casos de dolor o fiebre moderados o severos que no han cedido a otras alternativas farmacológicas (analgésicos no narcóticos) y no farmacológicas.

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a dipirona o a otras pirazolonas o pirazolidinas (isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), así como pacientes con hipersensibilidad a alguno de los excipientes. Esto incluye pacientes que han reaccionado, por ejemplo, con una agranulocitosis tras la utilización de alguna de estas sustancias.
- Pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos, del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno
- Pacientes con porfiria
- Pacientes con deficiencia genética de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis)

- Pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (p.ej. después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.
- Tercer trimestre del embarazo.
- Neonatos y lactantes menores de 3 meses o de menos de 5 kg de peso corporal, ya que no se dispone de experiencia sobre su utilización.
- Lactantes menores de un año por vía intravenosa.
- Pacientes con hipotensión arterial preexistente y una situación de circulación inestable.
- Inyección intraarterial.
- Úlcera péptica (de registro INVIMA).
- Insuficiencia hepática o renal grave (de registro INVIMA).

Precauciones y Advertencias:

- El uso intrahospitalario de dipirona requiere de programas institucionales de farmacovigilancia, con el objetivo de identificar y prevenir eventos adversos.
- Uso pediátrico bajo responsabilidad del especialista (de registro INVIMA).
- No se recomienda el uso concomitante con otro AINE.
- El medicamento no debe ser empleado por más de una semana. Debe justificarse el empleo de dipirona durante un periodo superior a una semana.
- Dipirona, derivado de la pirazolona presenta riesgo de choque y de agranulocitosis, que son raros pero que pueden poner en riesgo la vida.
- Los pacientes que experimenten reacciones anafilactoides a Dipirona, también presentan un riesgo alto de reaccionar del mismo modo a otros analgésicos no narcóticos.
- Los pacientes que muestran reacciones anafilácticas u otras reacciones inmunológicas a Dipirona (E.g. agranulocitosis) también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazonas y pirazolidinas.
- Durante el tratamiento deberá hacerse control de cuadro hemático (de registro INVIMA).
- Cuando aparezcan signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Dipirona y se debe controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria). No se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento.
- En la elección de la forma de administración se debe considerar que la administración parenteral de Dipirona está asociado a un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Acta No. 03 de 2015

Página 530 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- El riesgo de posibles reacciones anafilactoides graves con Dipirona es claramente más elevado en pacientes con:
 - Síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema
 - Asma bronquial, especialmente en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales,
 - Urticaria crónica,
 - Intolerancia a colorantes (E.g. tartracina) y/o conservantes (E.g. benzoatos),
 - Intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas como estornudos, lagrimeo y eritema facial intenso. Una intolerancia al alcohol de este tipo puede indicar un síndrome de asma por analgésicos no diagnosticado hasta la fecha.
- Dipirona podría provocar reacciones de hipotensión. Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y es más probable que se produzcan tras la administración parenteral que tras la administración enteral. El riesgo de experimentar este tipo de reacciones también se ve incrementado en caso de:
 - Una inyección intravenosa demasiado rápida.
 - Pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad circulatoria o insuficiencia circulatoria incipiente (E.g. en pacientes con ataque al corazón o politraumatismo).
 - Pacientes con fiebre alta.

3.6.2. DONEPEZILO

Radicado : 15010561

Fecha : 2015/02/05

Interesado : Grupo de Programas Especiales – Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Información de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo Donepezilo con base en la alerta emitida por la agencia Canadiense (Health Canadá).

Antecedentes:

El 21 de enero de 2015, Health Canada emitió un comunicado de seguridad en el cual informa la inclusión de nuevas advertencias en la información para prescribir de los medicamentos que contienen como principio activo Donepezilo con el fin de advertir

Acta No. 03 de 2015

Página 531 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

sobre el potencial riesgo de rabdomiólisis y síndrome neuroléptico maligno (SNM) que se puede producir tras el consumo de este medicamento.

Las nuevas advertencias son el resultado de una revisión de seguridad de Health Canada, que evaluó los informes de casos canadienses e internacionales. Según la información reportada, se notificaron casos de rabdomiólisis y SNM, producidos en forma independiente o en asociación con el uso de Donepezilo; Sin embargo, la rabdomiólisis puede ser el resultado de complicaciones del SNM. La rabdomiólisis se informó que ocurría con mayor frecuencia al inicio de la terapia con Donepezilo o cuando se aumentó la dosis.

Información adicional para los profesionales de la salud:

- Antes de prescribir Donepezilo, los profesionales de la salud deben evaluar a los pacientes para identificar factores de riesgo de rabdomiólisis, tales como: trastornos musculares, hipotiroidismo no controlado, daño hepático o renal, o si el paciente está consumiendo otros medicamentos que se conoce puedan causar rabdomiólisis, incluyendo: estatinas, antipsicóticos, y ciertos tipos de antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina).
- Debe suspenderse la terapia con Donepezilo si los análisis de sangre muestran niveles elevados de creatinfosfoquinasa (CPK), y / o si se diagnostica SNM y / o rabdomiólisis.

Evidencia que respalda la alerta:

- En 2014, la publicación realizada por Case Reports in Nephrology presenta un paciente masculino de 84 años de edad quien ingresó al servicio de urgencias con debilidad generalizada y disminución de la conciencia durante dos días. El paciente tenía historia de enfermedad de Alzheimer y había tomado Donepezilo 5 mg diarios por dos meses. El examen físico del paciente reveló apatía, pérdida de la cooperación, y la disminución de la fuerza muscular. Los estudios de laboratorio revelaron lo siguiente: urea: 128 mg / dl; La creatinina 6,06 mg / dl; creatina quinasa: 3.613 mg / dL. El Donepezilo se suspendió y las pruebas de función renal del paciente mejoraron gradualmente. El reporte afirma que la insuficiencia renal aguda fue secundaria a la rabdomiólisis probablemente inducida por Donepezilo y no un efecto nefrotóxico directo del medicamento. No se conoce el mecanismo por el cual el Donepezilo puede causar rabdomiólisis. Los autores concluyen que los médicos deben estar alerta de los síntomas y signos de rabdomiólisis como debilidad generalizada y el dolor muscular en pacientes de edad avanzada. El

control temprano en estos pacientes es vital en la protección de la función renal y la prevención de la morbilidad y la mortalidad.

Fuente:

Sahin, O. Z., Ayaz, T., Yuce, S., Sumer, F., & Sahin, S. B. (2014). A Rare Case of Acute Renal Failure Secondary to Rhabdomyolysis Probably Induced by Donepezil. Case reports in nephrology, 2014.

Conclusiones y Recomendaciones:

Análisis y Propuestas por parte del Grupo de Farmacovigilancia:

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos en el Acta No 16 de agosto de 2014 emitió un concepto para el producto Zilokline® (Donepezilo), relacionado con los eventos mencionados en el presente informe de seguridad, sin embargo, dicho concepto no se hizo extensivo para el resto de productos con dicho principio activo, por lo tanto se recomienda incluir dentro de las advertencias del etiquetado, inserto e información para prescribir de los medicamentos que contienen Donepezilo como principio activo:

“La ocurrencia de síndrome neuroléptico maligno (SNM), una condición potencialmente riesgosa para la vida que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles de creatinina fosfoquinasa en plasma elevados, ha sido reportada ocasionalmente en relación con el Donepezilo, en particular, en pacientes que reciben también antipsicóticos en forma concomitante. Los síntomas adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o se presenta con fiebre alta no justificada sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, deberá suspenderse el tratamiento con Donepezilo.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo donepezilo, con el fin de incluir en las Advertencias del producto lo siguiente:

“La ocurrencia de síndrome neuroléptico maligno (SNM), una condición potencialmente riesgosa para la vida que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles de creatinina fosfoquinasa en plasma elevados, ha sido reportada ocasionalmente en relación con el Donepezilo, en particular, en pacientes que reciben también

Acta No. 03 de 2015

Página 533 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

antipsicóticos en forma concomitante. Los síntomas adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o se presenta con fiebre alta no justificada sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, deberá suspenderse el tratamiento con Donepezilo.”

3.6.3. RADICADO 15009819

Fecha : 03/02/2015

Interesado : Grupo de Programas Especiales – Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto para realizar llamados a revisión de oficios para los productos Eutirox® 100 mcg Tableta y Losartan + Hidroclorotiazida Tabletas 50 + 12.5 mg, por cuanto se encontró que:

Para el producto Eutirox® 100 mcg Tableta con expediente No. 32602, si bien es cierto, que en el momento el que se presentó la documentación para la renovación del registro sanitario el intervalo de aceptación tenía un rango de 90 a 110% del contenido del principio activo, en la actualidad las farmacopeas vigentes manejan un rango de 95 a 105 % en la USP y 90 a 105 % en la BP, y considerando que por buenas practicas se deben realizar los análisis de acuerdo con las farmacopeas vigentes, se requiere ajustar el rango de valoración del producto y por consiguiente los resultados de cuantificación del principio activo son no conformes respecto al límite superior (105%) de las monografías vigentes.

Para el producto Losartan + Hidroclorotiazida Tabletas 50 + 12.5 mg con expediente No. 20014705, si bien es cierto, que los parámetros que emplean para la prueba de disolución (volumen: 900 mL, velocidad 100 rpm, tiempo: 60 minutos y Q 75 %) corresponde a lo citado en la FDA, no se ajusta a lo descrito en la USP vigente en donde el producto es oficial. De acuerdo con la citado en el Decreto 677 de 1995 Artículo 22. Literal k) y Parágrafo 1, donde no figuran como oficiales los parámetros de la FDA, se sostiene que el producto ha presentado resultados no conformes en la prueba de disolución.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a Revisión de Oficio a los productos Eutirox® 100 mcg Tableta, con número de expediente 32602 y Losartan + Hidroclorotiazida Tabletas 50 + 12.5 mg, con número de expediente 20014705, con el fin de verificar que las condiciones de

Acta No. 03 de 2015

Página 534 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

comercialización se ajustan a las condiciones en las cuales se otorgó el registro sanitario y evaluar el riesgo detectado sobre la comercialización del mismo.

3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN

3.8.1. VARGATEF

Expediente : 20070796
Radicado : 2013145411
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 100 mg de nintedanib

Indicaciones: Vargatef® está indicado en combinación con docetaxel para el tratamiento de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (non-small cell lung cancer, NSCLC) localmente avanzado, metastásico o recurrente de histología tumoral adenocarcinoma tras la quimioterapia de primera línea.

Vargatef® está indicado como monoterapia para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática

Contraindicaciones: Vargatef® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib o a cualquiera de sus excipientes.

Vargatef® está contraindicado durante el embarazo.

Para obtener información sobre las contraindicaciones de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la resolución 2014037231 generada por concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.1.4., donde se conceptuó lo siguiente:

- Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, por cuanto el interesado no allego nueva información que permita concluir favorablemente con el balance riesgo beneficio para el producto, dado que se sigue

Acta No. 03 de 2015

Página 535 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

observando que los resultados de los parámetros de evaluación de la enfermedad (supervivencia libre de progresión y sobrevida global) no muestran un impacto de gran magnitud frente a los efectos adversos, algunos serios y fatales, lo cual establece una relación riesgo beneficio negativa.

Adicionalmente, para la solicitud de nueva indicación para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática, la Sala recomienda negarla por cuanto lo presentado corresponde a un estudio fase II.

Mediante la resolución 2014037231, se resolvió:

Negar la solicitud de la evaluación farmacológica y la aprobación de nueva entidad química de la molécula Nintedanib para las indicaciones de cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) y fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Teniendo en cuenta lo anterior se interpone el recurso de reposición, a fin de demostrar que:

- Se emita concepto favorable sobre la evaluación farmacológica del producto Vargatef® y expresamente se declare que la molécula Nintedanid reúne los requisitos para ser considerado como nueva entidad química de conformidad con lo establecido en el decreto 2085 de 2012 y que se incluya en normas farmacológicas después de que sea concedido el registro sanitario para la indicación de fibrosis pulmonar idiopática.
- Se declare el desistimiento de la solicitud de aprobación de la indicación en cáncer de pulmones no micrótico (CPCNP), para el producto Vargatef® en este trámite.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluyendo los estudios INPULSIS I y II, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que persiste incertidumbre sobre la real eficacia y seguridad del producto de la referencia a largo plazo teniendo en cuenta la cronicidad y lo progresivo de la enfermedad (Fibrosis Pulmonar Idiopática) y las discretas diferencias clínicas, tales como capacidad vital forzada, y en ganancia de calidad de vida en el examen de los desenlaces versus el grupo control. Por lo tanto se ratifica la recomendación de negar el producto de la referencia.

3.8.2. GIOTRIF®

Expediente : 20066634

Acta No. 03 de 2015

Página 536 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Radicado : 2013102058/14035742/2014045282/2014155131
Fecha : 2014/11/26
Interesado : Boehringer Ingelheim International GmbH
Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. - Alemania

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de afatinib base.
Cada tableta recubierta contiene 30 mg de afatinib base.
Cada tableta recubierta contiene 40 mg de afatinib base.
Cada tableta recubierta contiene 50 mg de afatinib base.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Giotrif® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña localmente avanzado o metastásico con mutación(es) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad al Afatinib o a cualquiera de los componentes del medicamento.

Precauciones:

- Mutaciones del EGFR:

Al evaluar las mutaciones del EGFR es importante emplear una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones falsamente negativas o falsamente positivas

- Diarrea:

La diarrea es un evento adverso frecuente con el uso de Afatinib. La diarrea puede causar deshidratación con o sin insuficiencia renal, que en raras ocasiones, se ha traducido en resultados fatales. La diarrea se produjo normalmente dentro de las dos primeras semanas de tratamiento. Se recomienda iniciar un manejo proactivo de la diarrea para prevenir la deshidratación.

- Eventos adversos cutáneos:

Acta No. 03 de 2015

Página 537 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se ha informado la ocurrencia de rash/acné durante el tratamiento. En general, se manifiesta como una erupción eritematosa leve o moderada y una erupción acneiforme, que puede ocurrir o empeorar en las zonas expuestas al sol. Se recomienda el uso de protección anti-solar.

- Lactosa:

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

- Uso pediátrico:

La seguridad y la eficacia de Afatinib en menores de 18 años no han sido estudiadas. Por lo tanto, su uso no es recomendable en niños o adolescentes.

- Mujeres, bajo peso y deterioro renal subyacente:

Se ha observado una mayor exposición de Afatinib en pacientes de sexo femenino, pacientes con un peso corporal más bajo y aquellos con un deterioro renal subyacente. Esto podría resultar en un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos tales como diarrea, rash/acné y estomatitis. Se recomienda un seguimiento más detallado en pacientes con estos factores de riesgo.

Advertencias:

- Insuficiencia Hepática:

La exposición a Afatinib no cambia significativamente en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B) por lo tanto, no se requiere de ajustes a la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. El uso de Afatinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) y su uso en esta población no se recomienda.

- Insuficiencia Renal:

Afatinib no ha sido estudiado específicamente en sujetos con insuficiencia renal, sin embargo, los datos obtenidos sobre la extensión de su depuración renal permiten afirmar que no es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o

moderada. No se recomienda el tratamiento con Afatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min).

Reacciones adversas:

- Diarrea
- Rash / Acné
- Estomatitis
- Alteración de las uñas

Interacciones:

El Afatinib se excreta, en su mayoría, de forma inalterada y su dependencia de las enzimas CYP450 para su metabolismo es insignificante. Por lo tanto, no se espera que existan interacciones con fármacos metabolizados por éstas u otras enzimas metabólicas. Por otra parte, Afatinib no inhibe ni induce las enzimas CYP450 por lo que resulta poco probable que se produzcan interacciones con otros fármacos que sí son sus sustratos.

La administración simultánea de ritonavir con Afatinib puede incrementar la exposición sistémica (ABC) de Afatinib en un 47.6% sin que se afecte el t_{max} .

El uso simultáneo de Afatinib con los inhibidores potentes de la glicoproteína P (gp-P) puede conducir a una mayor exposición a Afatinib por lo que debe utilizarse con precaución. No existe ninguna interacción clínicamente relevante con los alimentos.

Dosificación y grupo etario: En pacientes adultos, para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), la dosis recomendada de Afatinib es de 40 mg por vía oral, una vez al día, cuando se usa como tratamiento de primera línea o en pacientes no tratados previamente con un EGFR-TKI.

Para los pacientes con CPNM que recibieron tratamiento previo con un EGFR-TKI, la dosis recomendada de Afatinib es de 50 mg por vía oral una vez al día.

Es posible reducir la dosis (basado en la gravedad y la duración de los eventos adversos relacionados con el tratamiento) a una dosis mínima de Afatinib de 20 mg una vez al día. Existe la opción de incrementar la dosis a 50 mg una vez al día en aquellos pacientes no tratados previamente con EGFR-TKIs y que toleren bien la dosis de Afatinib de 40 mg.

Vía de administración: Vía Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2014030464, generada por concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2014, numeral 3.1.1.10., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Aprobación de la evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Protección de la información no divulgada según Decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado justifico la no presentación de estudios comparativos con fármacos inhibidores de factor de crecimiento epidérmico solicitados mediante Acta No. 11 de 2014, numeral 3.1.1.10., 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 20 mg de afatinib base.
Cada tableta recubierta contiene 30 mg de afatinib base.
Cada tableta recubierta contiene 40 mg de afatinib base.
Cada tableta recubierta contiene 50 mg de afatinib base.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Giotrif® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña localmente avanzado o metastásico con mutación(es) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad al Afatinib o a cualquiera de los componentes del medicamento.

Advertencias y Precauciones:

- **Mutaciones del EGFR:**

Al evaluar las mutaciones del EGFR es importante emplear una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones falsamente negativas o falsamente positivas

- Diarrea:

La diarrea es un evento adverso frecuente con el uso de Afatinib. La diarrea puede causar deshidratación con o sin insuficiencia renal, que en raras ocasiones, se ha traducido en resultados fatales. La diarrea se produjo normalmente dentro de las dos primeras semanas de tratamiento. Se recomienda iniciar un manejo proactivo de la diarrea para prevenir la deshidratación.

- Eventos adversos cutáneos:

Se ha informado la ocurrencia de rash/acné durante el tratamiento. En general, se manifiesta como una erupción eritematosa leve o moderada y una erupción acneiforme, que puede ocurrir o empeorar en las zonas expuestas al sol. Se recomienda el uso de protección anti-solar.

- Lactosa:

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

- Uso pediátrico:

La seguridad y la eficacia de Afatinib en menores de 18 años no han sido estudiadas. Por lo tanto, su uso no es recomendable en niños o adolescentes.

- Mujeres, bajo peso y deterioro renal subyacente:

Se ha observado una mayor exposición de Afatinib en pacientes de sexo femenino, pacientes con un peso corporal más bajo y aquellos con un deterioro renal subyacente. Esto podría resultar en un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos tales como diarrea, rash/acné y estomatitis. Se recomienda un seguimiento más detallado en pacientes con estos factores de riesgo.

Advertencias:

- **Insuficiencia Hepática:**

La exposición a Afatinib no cambia significativamente en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B) por lo tanto, no se requiere de ajustes a la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. El uso de Afatinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) y su uso en esta población no se recomienda.

- **Insuficiencia Renal:**

Afatinib no ha sido estudiado específicamente en sujetos con insuficiencia renal, sin embargo, los datos obtenidos sobre la extensión de su depuración renal permiten afirmar que no es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda el tratamiento con Afatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min).

Reacciones adversas:

- **Diarrea**
- **Rash / Acné**
- **Estomatitis**
- **Alteración de las uñas**

Interacciones:

El Afatinib se excreta, en su mayoría, de forma inalterada y su dependencia de las enzimas CYP450 para su metabolismo es insignificante. Por lo tanto, no se espera que existan interacciones con fármacos metabolizados por éstas u otras enzimas metabólicas. Por otra parte, Afatinib no inhibe ni induce las enzimas CYP450 por lo que resulta poco probable que se produzcan interacciones con otros fármacos que sí son sus sustratos.

La administración simultánea de ritonavir con Afatinib puede incrementar la exposición sistémica (ABC) de Afatinib en un 47.6% sin que se afecte el tmax.

El uso simultáneo de Afatinib con los inhibidores potentes de la glicoproteína P (gp-P) puede conducir a una mayor exposición a Afatinib por lo que debe utilizarse con precaución. No existe ninguna interacción clínicamente relevante con los alimentos.

Dosificación y grupo etario: En pacientes adultos, para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), la dosis recomendada de Afatinib es de 40 mg por vía oral, una vez al día, cuando se usa como tratamiento de primera línea o en pacientes no tratados previamente con un EGFR-TKI.

Para los pacientes con CPNM que recibieron tratamiento previo con un EGFR-TKI, la dosis recomendada de Afatinib es de 50 mg por vía oral una vez al día.

Es posible reducir la dosis (basado en la gravedad y la duración de los eventos adversos relacionados con el tratamiento) a una dosis mínima de Afatinib de 20 mg una vez al día. Existe la opción de incrementar la dosis a 50 mg una vez al día en aquellos pacientes no tratados previamente con EGFR-TKIs y que toleren bien la dosis de Afatinib de 40 mg.

Vía de administración: Vía Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10.

Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo afatinib 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.

- 3.8.3. ARANESP® 10 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA**
ARANESP® 20 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 30 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 40 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 50 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA

ARANESP® 60 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 80 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 100 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 150 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 300µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 500µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA

Expediente : 20074563
Radicado : 2014032151 / 2014087945 / 2014169290
Fecha : 18/12/2014
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

- Cada jeringa prellenada contiene 10 µg de darbepoetina alfa en 0.4 mL (25 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 20 µg de darbepoetina alfa en 0.5 mL (40 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 30 µg de darbepoetina alfa en 0.3 mL (100 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 40 µg de darbepoetina alfa en 0.4 mL (100 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 50 µg de darbepoetina alfa en 0.5 mL (100 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 60 µg de darbepoetina alfa en 0.3 mL (200 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 80 µg de darbepoetina alfa en 0.4 mL (200 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 100 µg de darbepoetina alfa en 0.5 mL (200 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 150 µg de darbepoetina alfa en 0.3 mL (500 µg/mL).

- Cada jeringa prellenada contiene 300 µg de darbepoetina alfa en 0.6 mL (500 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 500 µg de darbepoetina alfa en 1 mL (500 µg/mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en adultos y pacientes pediátricos.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia

Contraindicaciones:

No use Aranesp®:

- Si es usted alérgico a la darbepoetina alfa o cualquier otro de los ingredientes de esta medicina
- Si ha sido diagnosticado con presión sanguínea alta que no está siendo controlada con otros medicamentos recetados por su médico

Precauciones: Hable con su médico antes de usar Aranesp®.

- Presión arterial alta controlada con medicinas recetadas por su médico;
- Anemia de células falciformes;
- Ataques epilépticos (convulsiones);
- Convulsiones (crisis o ataques);
- Enfermedad del hígado;
- Falta significativa de respuesta a fármacos usados para tratar anemia;
- Alergia al látex (la cubierta de la aguja en la jeringa prellenada contiene un derivado del látex);
- Hepatitis C

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la Comisión Revisora, recurso de reposición contra la resolución No. 2014041411 del 10 de Diciembre de 2014, en el sentido de solicitar la revocación del artículo tercero y declarar que la molécula “Darbepoetina alfa” reúne los requisitos para ser considerada como nueva entidad química a la luz de lo considerado en el Decreto 2085 de 2002.

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

Acta No. 03 de 2015

Página 545 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

emitido en el Acta No. 09 de 2014, numeral 3.1.1.2., en el sentido de no recomendar declarar nueva entidad química el principio activo Darbepoetina alfa, teniendo en cuenta que tal y como lo menciona el interesado se modifican aspectos farmacocinéticos de moléculas ya conocidas, lo que va en contravía del artículo 1°, del Decreto 2085 de 2002.

3.8.4. FARMA D 1000 UI CAPSULAS BLANDAS DE GELATINA

Expediente : 20027119
Radicado : 2014033071/2014132378
Fecha : 2014/10/14
Interesado : Farma de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene vitamina D3 (1000000 UI/g) (equivalente a 1000 UI de vitamina D3) 1,0 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Tratamiento de las deficiencias orgánicas de vitamina D. Prevención de las fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea posmenopáusica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia e hipercalcemia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la resolución No. 2014030781, generado por concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2014, numeral 3.5.2., para continuar con la modificación de condición de venta para el producto de la referencia de venta con fórmula facultativa a venta sin fórmula facultativa.

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.

3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

3.9.1. El 06 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada

Acta No. 03 de 2015

Página 546 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011467 del 5 de Febrero de 2015 allegado por Pharma Vitales S.A.S. para el producto Asparaginasa Pegilada 3750UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.2. El 06 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011616 del 05 de Febrero de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. para el producto Cidofovir solución concentrada para perfusión 375mg/5mL. 1 vial para paciente específico.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar formula e historia clínica actualizada en la que el médico tratante indique cual ha sido la respuesta a las primeras infiltraciones con el Cidofovir. Y en la que aclare si el paciente hace parte de un protocolo de investigación en el que se le está aplicando el Cidofovir. Adicionalmente allegar información científica que soporte la seguridad y eficacia del producto en esta patología.

3.9.3. El 06 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011617 del 5 de febrero de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Cidofovir solución concentrada para perfusión 375mg/5mL. 2 viales para paciente específico.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar formula e historia clínica actualizada en la que el médico tratante indique cual ha sido la respuesta a las primeras infiltraciones con el Cidofovir. Y en la que aclare cuál es la respuesta esperada con la nueva infiltración.

3.9.4. El 06 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011230 del 05 enero de 2015 allegado por HB Human Bioscience S.A.S para el producto Daunorrubicina Liposomal 50mg. 20 viales para paciente específico.

CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar:

- 1. Fórmula médica en la que se indica el numero de viales requeridos y el tiempo de tratamiento, así mismo ajustar la solicitud en la que el número de viales corresponda a los ordenados por el médico tratante.**
- 2. Ampliación de la historia clínica en la que se mencionen tratamientos recibidos por el paciente previamente y la respuesta obtenida a estos y en la que se justifique porque no se usan otros medicamentos disponibles en el mercado para el manejo de la enfermedad.**

3.9.5. El 06 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011557 del 05 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizim) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL. 132 viales para paciente específico

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe adjuntar evidencia que soporte el diagnóstico de MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IV A (SINDROME DE MORQUIO) (e.g. reporte de actividad enzimática de galactosa-6-sulfato sulfatasa) y ampliación de historia clínica: describir en que consiste el empeoramiento de la enfermedad y en lo posible, adjuntar reportes de estudios recientes.

3.9.6. El 07 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015012142 del 06 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A. para el producto Elosulfasa Alfa 1mg/mL. Solución concentrada para infusión

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que es necesario se allegue ampliación de la historia clínica en la que el médico tratante haga referencia a la adherencia, tolerancia y respuesta al tratamiento iniciado. Adicionalmente se debe aclarar porque se esta haciendo una nueva solicitud si la anterior autorización se hizo para tratamiento por 6 meses y al 20 de enero solo llevaba 2 meses de tratamiento.

3.9.7. El 06 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011612 del 06 de Febrero de 2015 allegado por Strenuus Pharmeaceutical Marketing para el producto Anagrelide 0.5 MG Tabletas.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada en la respuesta al requerimiento se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido por la Sala, en tanto en la evolución con fecha de atención del 11/02/2015, se copia el mismo texto que ya se encontraba en la historia clínica allegada inicialmente en nota del 29 de diciembre de 2015, tampoco se adjuntan paraclínicos solicitados, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificada la continuidad de uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.8. El 06 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011108 del 06 de Febrero de 2015 allegado por Strenuus Pharmeaceutical Marketing para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional donde se documente reacción de hipersensibilidad asociada al uso de L-ASPARAGINASA. Adicionalmente, informar fecha de reporte al INVIMA de evento adverso de acuerdo con lo estipulado en la Resolución 1403/2007: “Los reportes institucionales de sospechas de eventos adversos deben ser remitidos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA”.

3.9.9. El 10 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015012142 del 06 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto Elosulfasa Alfa 5 mg/5ml solución concentrada para infusión 182 viales.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que es necesario se allegue ampliación de la historia clínica en la que el médico tratante haga referencia a la adherencia, tolerancia y respuesta al tratamiento iniciado. Adicionalmente se debe aclarar porque se esta haciendo una nueva solicitud si la anterior autorización se hizo para tratamiento por 6 meses y al 20 de enero solo llevaba 2 meses de tratamiento.

3.9.10. El 10 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011833 del 06 de Febrero de 2015 allegado por H.B Human Biscience S.A.S para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI Solución inyectable 1 vial.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.11. El 10 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015012140 del 06 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto Elosulfasa Alfa 5 mg/5ml solución concentrada para infusión 182 viales.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que es necesario se allegue ampliación de la historia clínica en la que el médico tratante se refiera a la adherencia, tolerancia y respuesta al tratamiento iniciado.

3.9.12. El 10 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento mediante radicado 15011267 del 06 de febrero de 2015 frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014163248 del 15 de Diciembre de 2014 allegado por Imed Orphan Pharma S.A.S. Para el producto triglicéridos de cadena media solución Olio Mct por 100 ml.

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que el producto MTC OIL triglicéridos de cadena media, corresponde al ítem incluido en el listado de Medicamentos vitales no disponibles. (Acta 03/2007), adicionalmente la historia clínica describe buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior se considera suficientemente justificado el uso del producto en este caso particular.

3.9.13. El 06 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015009300 del 30 de enero de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A para el producto Elosulfasa Alfa 5 mg/5ml solución concentrada para infusión 182 viales

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describan los hallazgos explícitos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso de los productos que se han autorizado (aparato locomotor por ejemplo) y se aclare en el ámbito comportamental cuál es el logro alcanzado, ya que describen un “estancamiento”.

3.9.14. El 06 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015009082 del 30 de enero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto Elosulfasa Alfa vial por 5 mg/5ml solución para inyección (120 viales).

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo

anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.15. El 06 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011230 del 04 de Febrero de 2015 allegado por Human Bioscience para el producto Daunoxome.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada en la respuesta al requerimiento emitido se evidencia que no se allego ampliación de la historia clínica con la descripción de tratamientos anteriores y la respuesta a esto y la justificación de no uso de las alternativas disponibles en el mercado por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado el uso del producto solicitado en este caso en particular.

3.9.16. El 06 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011562 del 06 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma para el producto Levotiroxina 500mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia una adecuada respuesta al tratamiento y el agotamiento a las alternativas disponibles en el mercado, por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificada la continuidad de uso del producto solicitado. Se recomienda autorizar tratamiento por 6 meses.

3.9.17. El 06 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014155856 del 27 de Noviembre de 2014 allegado por Epsi Farma para el producto Vimizin (Elosulfasa Alfa).

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia que la paciente ha presentado buena tolerancia y respuesta satisfactoria al tratamiento por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificada la continuidad de uso del producto solicitado.

3.9.18. El 06 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011617 del 05 de Enero de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketig para el producto Cidofovir.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar formula e historia clínica actualizada en la que el médico tratante indique cual ha sido la respuesta a las primeras infiltraciones con el Cidofovir. Y en la que aclare cuál es la respuesta esperada con la nueva infiltración.

3.9.19. El 06 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011107 del 04 de Febrero de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketig para el producto DEMECLOCICLINA 300mg. Cápsula.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que 1- No se incluyen los paraclínicos e imágenes solicitados para identificar y tratar la causa de la patología 2- No se adjunta la evidencia científica que respalde la seguridad y eficacia del uso del medicamento solicitado. Por lo anterior se requiere ampliación de la información de la Historia clínica, legible e institucional, donde se describan los resultados de los estudios actualizados y se soporte con evidencia científica la prescripción de la Demeclociclina.

3.9.20. El 06 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015010414 del 03 de Enero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el Producto Acido Triyodotiroacético 0.35 Mg Tableta

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que 1- en la norma farmacológica 9.1.12.0.N10 el ácido triyodotiroacetico se retiró conforme a lo indicado en la bibliografía de reportes de efectos cardiovasculares 2- No se ha realizado

el análisis de la secuencia genética de THRB 3- no se han actualizado los paraclínicos.4- No se han agotado las alternativas de tratamiento. Por lo anterior se considera que en este caso el balance riesgo/beneficio no justifica el uso del producto en esta paciente en particular

3.9.21. El 06 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011104 del 03 de Enero de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketig para el producto Cidofovir.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar formula e historia clínica actualizada en la que el médico tratante indique cual ha sido la respuesta a las primeras infiltraciones con el Cidofovir. Adicionalmente allegar información científica que soporte la seguridad y eficacia del producto en esta patología.

3.9.22. El 10 de febrero 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento 15011597 del 06 de febrero de 2015 correspondiente al radicado 2014169925 del 18 de Diciembre de 2014 allegado por Epsifarma S.A.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento. En virtud de lo anterior se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.23. El 10 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015014059 del 11 de Febrero de 2015 allegado por Amgen Biotechnological S.A.S. para el producto Carfilzomib polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable 60 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado por lo que La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto en este paciente en particular.

3.9.24. El 10 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015012418 del 11 de Febrero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto (Arrane) Trihexifenidilo clorhidrato 2 mg tabletas

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos considera que el interesado debe allegar ampliación de la historia clínica en la que se aclare si el médico tratante disminuyó la dosis del medicamento en tanto en la formula se solicitan 4mg menos de lo que se reporta está tomando el paciente. Adicionalmente mencionar en que se ve reflejada la mejoría y el control del paciente (clínicamente).

3.9.25. El 10 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015013935 del 10 de Febrero de 2015 allegado por Nutricia de Colombia LTDA. Para el producto Aceite de Lorenzo botella x 500 ml botella

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada y teniendo en cuenta la adecuada respuesta al tratamiento, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificada la continuidad de uso del producto solicitado.

3.9.26. El 10 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015012528 del 06 de Febrero de 2015 allegado por B.R. Pharma Internacional S.A.S. Para el producto Lomitapide 5 mg capsula.

CONCEPTO: Luego de revisada la documentación allegada se evidencia que la paciente cumple con los criterios del uso del medicamento solicitado, que aún no se encuentra en el mercado, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso en este caso particular. Se recomienda valorar la función hepática antes del inicio de esta terapia.

3.9.27. El 10 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015012417 del 06 de Febrero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Enzym Complete DPP_IV (Firman).

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada, se evidencia que el paciente ha venido presentando tolerancia y respuesta adecuada con el uso del producto solicitado, por lo anterior la Sala de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda la autorización del producto. Se deberá allegar a la Sala reporte de la evolución del paciente con el uso del suplemento dietario y de los eventos adversos asociados al uso.

3.9.28. El 10 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015012525 del 06 de Febrero de 2015 allegado por B.R. Pharma Internacional S.A.S. Para el producto Lomitapide 5, y 10 mg capsula.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA se encuentra que la paciente cursa con Hipercolesterolemia familiar homocigota y ha tolerado el medicamento en el tiempo de uso (28 días). En virtud de lo anterior, la Sala recomienda autorizar la continuidad en el uso del producto, con monitoreo permanente de la función hepática e identificación y reporte de reacciones adversas asociadas al uso.

3.9.29. El 12 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015014408 del 11 de febrero de 2015 allegado por Tecnofarma S.A para el producto Albúmina Paclitaxel 100mg Polvo Liofilizado. 54 viales para paciente específico.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia que no se han agotado las alternativas disponibles en el mercado como el esquema FOLFIRINOX, por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado el uso del producto en este paciente en particular.

3.9.30. El 12 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015013309 del 09 de Febrero de 2015 allegado por H.B. Bioscience S.A.S. para el producto Daunorrubicina Liposomal 50mg.

CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar ampliación de la historia clínica en la que se mencionen todos los tratamientos recibidos por el paciente previamente y la respuesta obtenida a estos y en la que se justifique porque no se usan otros medicamentos disponibles en el mercado para el manejo de la enfermedad.

3.9.31. El 12 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015014512 del 11 de Febrero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Formula de caseína y lactosa (B – Unique) 240 ml. 360 Latas x 240 ml.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia que el producto solicitado corresponde a un alimento y no a un medicamento, tampoco hay disponible evidencia de la seguridad y eficacia del producto frente a alguna indicación terapéutica, por lo anterior La Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos considera que no se encuentra justificada la autorización de este producto como un Medicamento Vital No Disponible.

3.9.32. El 12 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015014608 del 11 de Febrero de 2015 allegado por Mundi Pharma Colombia S.A.S. para el Producto Pralatrexate 20 mg/ml. 108 viales

CONCEPTO: Luego de revisada la documentación allegada se evidencia que la paciente cumple con los criterios del uso del medicamento solicitado, que aún no se encuentra en el mercado, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso en este caso particular.

3.9.33. El 12 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015014512 del 11 de Febrero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Fórmula nutricional libre de caseína y lactosa (B-UNIQUE). 360 latas por 240mL cada una, para paciente específico.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia que el producto solicitado corresponde a un alimento y no a un medicamento, tampoco hay disponible evidencia de la seguridad y eficacia del producto frente a alguna indicación terapéutica, por lo anterior La Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos considera que no se encuentra justificada la autorización de este producto como un Medicamento Vital No Disponible.

3.9.34. El 12 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015014586 del 11 de Febrero de 2015 allegado por B.R. Pharma Internacional S.A.S. Para el producto Lomitapide 5 mg capsula.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia tolerancia y respuesta al tratamiento por lo que la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos considera que se encuentra justificada la continuidad de uso del producto solicitado. Adicionalmente la Sala recomienda al médico tratante seguir las recomendaciones de posología, monitorizar función hepática y tener en cuenta las interacciones medicamentosas del producto.

3.9.35. El 12 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015014506 del 11 de

Febrero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Dieta Libre Aminoácidos no esenciales (wnd1) 454 g polvo 35 latas x 454g .

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que el producto Dieta libre de aminoácidos no esenciales corresponde al ítem incluido en el listado de Medicamentos vitales no disponibles. (Acta 25/2006), adicionalmente la historia clínica describe buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior se considera suficientemente justificado el uso del producto en este caso particular.

3.9.36. El 12 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015000090 del 12 de Febrero de 2015 allegado por Biospifar S.A para el producto Anakinra (Kineret).

CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe aclarar si se ha utilizado el tratamiento con colchicina, simvastatina o etanercept en la paciente, en tanto también están descritos en el manejo de esta patología. En caso de que no se hayan utilizado justificar el no uso y las ventajas del Anakinra sobre estos.

3.9.37. El 17 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015015330 del 16 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizim) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL. 168 viales para paciente específico.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada, se encuentra paciente con una mucopolisacaridosis IV: enfermedad de Morquio tipo A confirmado bioquímicamente, que ha tolerado el medicamento autorizado y presenta mejoría de su actividad física. En consideración de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificada la continuidad en el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.38. El 17 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015016717 del 17 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizim) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL. 132 viales para paciente específico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, se encuentra paciente con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis tipo A, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se ratifica concepto que ya se había emitido en acta 28/2014 con el radicado número 2014145330.

3.9.39. El 17 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015017052 del 16 de Febrero de 2015 allegado por Pharma- Broker S.A para el producto (Vimizim) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL. 96 viales para paciente específico.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar ampliación de la historia clínica en la que el médico tratante indique cual ha sido la respuesta al tratamiento en tanto ya fue autorizado por un periodo de 6 meses, ampliar el informe de genética en donde se especifiquen la fechas de las valoraciones y de los paraclínicos reportados.

3.9.40. El 17 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015016714 del 16 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizim) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL. 120 viales para paciente específico.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, se ratifica el concepto emitido para el radicado 2014159940 del 10/12/2014: “Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia la adecuada respuesta y tolerancia al tratamiento por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos

Biológicos considera que encuentra justificada la continuidad de uso del producto en este caso particular.”

3.9.41. El 18 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015017320 del 17 de Febrero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Trihexifenidilo tabletas 5 mg (Artane).

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado y que ha tenido una adecuada respuesta al tratamiento, por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificada la continuidad de uso del producto.

3.9.42. El 18 de febrero 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento 15015461 del 16 de febrero de 2015 correspondiente al radicado 2015011230 del 04 de Febrero de 2014 allegado por H.B Human BioScience S.A.S

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada en la respuesta al requerimiento emitido se evidencia que no se allegó ampliación de la historia clínica con la descripción de tratamientos anteriores y la respuesta a esto y la justificación de no uso de las alternativas disponibles en el mercado por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado el uso del producto solicitado en este caso en particular.

3.9.43. El 18 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015015331 del 12 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizin) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL. 96 viales para paciente específico.

CONCEPTO: Luego de revisada la documentación allegada se evidencia que la paciente cumple con los criterios del uso del medicamento solicitado, que aún no se encuentra en el mercado, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de

Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso en este caso particular.

3.9.44. El 18 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015017334 del 17 de febrero de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical marketing S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750UI (7 viales para paciente específico).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional donde se documente reacción de hipersensibilidad asociada al uso de L-ASPARAGINASA. Adicionalmente, informar fecha de reporte al INVIMA de evento adverso de acuerdo con lo estipulado en la Resolución 1403/2007: “Los reportes institucionales de sospechas de eventos adversos deben ser remitidos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA”.

3.9.45. El 18 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015017335 del 17 de febrero de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical marketing S.A.S. para el producto Cidofovir solución concentrada para perfusión 375mg/5mL.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar ampliación de la historia clínica en la que el médico tratante indique cual ha sido la respuesta (periodos sin recurrencia) a las primeras infiltraciones con el Cidofovir y qué tiempo se espera que el paciente esté libre de la recurrencia de la enfermedad. Adicionalmente allegar información científica que soporte la seguridad y eficacia del producto en esta patología y este grupo de edad.

3.9.46. El 18 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015017364 del 17 de Febrero de 2015 allegado por B.R. Pharma Internacional S.A.S. Para el producto Lomitapide 5, y 10 mg capsula.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, se evidencia buena respuesta clínica con el uso del producto solicitado. En virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado la continuidad de uso del producto en este caso particular.

3.9.47. El 18 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015017389 del 17 de febrero de 2015 allegado por Tecnofarma S.A para el producto Enzalutamida 40 mg caja x 120 capsulas.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.48. El 19 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015017386 del 17 de febrero de 2015 allegado por Tecnofarma S.A para el Albumina Paclitaxel.100 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se debe ampliar la historia clínica en el sentido de que el médico explique porque realice el cambio de medicamento teniendo en cuenta que de acuerdo con los exámenes reportados la paciente ha tenido adecuada respuesta y tolerancia al tratamiento.

3.9.49. El 20 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015017391 del 17 de febrero de 2015 allegado por Tecnofarma S.A para el producto Enzalutamida 40 mg caja.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que iniciaban tratamiento con Docetaxel, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se requiere actualizar la información acerca del resultado del uso del Docetaxel y actualizar historia clínica.

3.9.50. El 20 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015018129 del 19 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizin) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada se ratifica concepto de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos del acta 8 de 2014, numeral 3.9.45. en el que se aprueba el inicio del tratamiento para la paciente identificada con cedula de ciudadanía 37895315, para quien se solicita nuevamente inicio en esta solicitud.

3.9.51. El 20 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015018135 del 18 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizin) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar la ampliación de la historia clínica en la que se informa que respuesta se ha presentado en el paciente con el tratamiento, mencionar si ha presentado laguna mehoria o si ha habido progresión de la enfermedad.

3.9.52. El 20 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015018134 del 18 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizin) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe:

1. Allegar historia clínica del paciente con información actualizada y correspondiente al paciente, que de continuidad al manejo previamente reportado por Comfamiliar. Adicionalmente la orden del tratamiento y el seguimiento debe ser realizado por el médico especialista tratante.
2. Aclarar porque se solicita como si fuera un inicio de tratamiento y no se reporta en la historia que el paciente ya hubiese recibido manejo con VIMIZIN, ni refiere respuesta al tratamiento.
3. Allegar formula corregida con el número de viales correspondiente a la dosis indicada para el paciente en tanto no corresponde a la cantidad que se está solicitando.

3.9.53. El 20 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015018132 del 18 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizin) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe:

1. Allegar ampliación de la historia clínica en la que el especialista tratante indique cual ha sido la respuesta clínica al tratamiento, en lo posible allegar pruebas de función respiratoria, test de marcha o algún parámetro de medición objetivo sobre la evolución de la enfermedad.
2. Adicionalmente especificar en la historia clínica cuanto tiempo lleva el paciente con el tratamiento.

3.9.54. El 20 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015018131 del 18 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizin) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL.

CONCEPTO: Se reitera concepto de acta 8/2014: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del

producto solicitado en este caso particular. La autorización debe ser por 3 meses (120 viales).

3.9.55. El 20 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015018128 del 18 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizin) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.56. El 20 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015018130 del 18 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizin) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.57. El 20 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015018137 del 18 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizin) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa la tolerabilidad y los beneficios clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento previamente autorizado, frente a la solicitud para continuidad en este caso particular.

3.9.58. El 20 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015018976 del 19 de Febrero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Asparaginasa Pegilada 3750UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, (L Asparaginasa) por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no está justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.59. El 20 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015018984 del 19 de Febrero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Levotiroxina / Liotironina 100mcg/20mcg Tableta

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar ampliación de la historia clínica en la que se evidencian los tratamientos recibidos anteriormente y la respuesta clínica y paraclínica a estos, adicionalmente una aclaración del médico tratante en la que explique porque al tener como impresión diagnóstica una resistencia a hormonas tiroideas considera que puede haber una respuesta más eficaz con este otro medicamento.

3.9.60. El 24 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015019613 del 23 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizin) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que encuentra justificado el uso del producto en este caso particular.

3.9.61. El 24 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015019615 del 23 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizin) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que encuentra justificado el uso del producto en este caso particular.

3.9.62. El 24 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015019602 del 23 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizin) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se considera necesaria la copia completa, legible e institucional de la Historia Clínica donde figuren los beneficios obtenidos con el medicamento solicitado durante el periodo que describen en la Historia clínica (Por ejemplo resultados de Test de marcha, valoración neumológica).

3.9.63. El 24 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015019609 del 23 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizin) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que encuentra justificado el uso del producto en este caso particular.

3.9.64. El 24 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015019603 del 23 de

Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizin) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que encuentra justificado el uso del producto en este caso particular.

3.9.65. El 24 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015019654 del 23 de Febrero de 2015 allegado por B.R. Pharma Internacional S.A.S. Para el producto Lomitapide 10 mg capsula.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia que la paciente ha tolerado y ha presentado adecuada respuesta al tratamiento por lo que La Sala Especializada de Medicamentos Biológicos considera que se encuentra justificada la continuidad de uso del producto solicitado.

3.9.66. El 24 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015019658 del 23 de Febrero de 2015 allegado por B.R. Pharma Internacional S.A.S. Para el producto Lomitapide 20 mg capsula

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada se evidencia tolerancia y respuesta adecuada al tratamiento, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificada la continuidad del uso del producto solicitado en este caso en particular

3.9.67. El 24 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015019664 del 24 de Febrero de 2015 allegado por B.R. Pharma Internacional S.A.S. Para el producto Lomitapide 5 mg capsula

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia que paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo que La Sala Especializada de Medicamentos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.68. El 24 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011612 del 06 de Febrero de 2015 allegado por Strenuus Pharmeceutical Marketing para el producto Anagrelide 0.5 MG Tabletas.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos solicita que se allegue ampliación de la historia clínica en la que se aclare puntualmente que periodos de tiempo la paciente ha recibido Anagrelide y allegar los paraclínicos realizados de control en esos tiempos para evaluar la respuesta al tratamiento en tanto no queda clara la justificación de aumento de dosis a la paciente, pues en la mayoría de la historia se reporta que no ha recibido el tratamiento o que no lo ha tolerado. Adicionalmente aclarar si la paciente toleró el tratamiento mientras lo estuvo tomando.

3.9.69. El 24 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión alcance al radicado mediante correo electrónico, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015018976 del 19 de Febrero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Asparaginasa Pegilada 3750UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, (L Asparaginasa) por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no está justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.70. El 24 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

respuesta a requerimiento mediante correo electrónico, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015009089 del 30 de Enero de 2015 allegado por Audiofarma S.A.S. para el producto (Vimizin) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.71. El 26 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015020744 del 25 de Febrero de 2015 allegado por B.R. Pharma Internacional S.A.S. Para el producto Lomitapide 10 mg capsula

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.72. El 26 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015020293 del 25 de Febrero de 2015 allegado por Biomedical Pharma LTDA. para el producto Cidofovir solución concentrada para perfusión 375mg/5mL. 12 viales, Probenecid Tabletadas por 500 mg Frasco 100 Tabletadas.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, considera que el interesado debe allegar ampliación de la historia clínica en la que el médico tratante justifique la decisión de inicio de Cidofovir en esta paciente, a pesar de que el medicamento está contraindicado en pacientes con falla renal (creatinina >1.5 o Dep creat < 55 mL/min), adjuntar además paraclínicos con los resultados de las cargas virales para adenovirus y poliomavirus, y resultados de la función renal de la paciente.

3.9.73. El 26 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015020293 del 25 de Febrero de 2015 allegado por Biomedical Pharma LTDA. para el producto Cloruro de Potasio 200 mcg 1080 Tabletas.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, considera que el interesado debe allegar ampliación de la historia clínica en la que el médico tratante justifique la decisión de inicio de Cidofovir en esta paciente, a pesar de que el medicamento está contraindicado en pacientes con falla renal (creatinina >1.5 o Dep creat < 55 mL/min), adjuntar además paraclínicos con los resultados de las cargas virales para adenovirus y poliomavirus, y resultados de la función renal de la paciente.

3.9.74. El 26 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015021505 del 24 de Febrero de 2015 allegado por H.B Human Biscience S.A.S para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI Solución inyectable 1 vial.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar ampliación de la historia clínica en la que el médico tratante justifique el no uso de la L-asparaginasa en el manejo de este paciente en tanto es la opción disponible en el mercado.

3.9.75. El 26 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015021662 del 24 de Febrero de 2015 allegado por Aristizabal & Jimenez Abogados para el producto crizotinib 200 mg, 250 mg Capsulas 3 frascos por 60 capsulas.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.76. El 26 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015021507 del 24 de Febrero de 2015 allegado por H.B Human Biscience S.A.S para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI Solución inyectable 1 vial.

CONCEPTO: Revisada la información allegada no se evidencia que se hayan agotado las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, (L Asparaginasa) por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan explícitamente los resultados del uso de los medicamentos previamente aplicados a la paciente y la contraindicación para usar la L Asparaginasa.

3.9.77. El 24 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015019605 del 20 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizin) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL 364 viales.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.78. El 02 de Marzo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015021912 del 27 de febrero de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S para el producto Asaraginasa Pegilada Solucion inytable 3750 ui.

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar copia de la historia clínica legible e institucional, realizada

por el médico tratante donde se describa la reacción presentada ante el uso de la L Asparaginasa

3.9.79. El 02 de Marzo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015022805 del 26 Febrero de 2015 allegado por HB Human Bioscience S.A.S para el producto Daunorrubicina Liposomal 50mg. 6 viales para paciente específico.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento en tanto no allegó soportes que evidencien seguridad y eficacia del producto en Leucemia Linfoide Aguda en Niños, por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos considera que no se encuentra justificado el uso en este paciente específico.

3.9.80. El 02 de Marzo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015021740 del 27 de febrero de 2015 allegado por Tecnofarma S.A para el producto Istodax Romideposin 10 mg polvo liofilizado.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.81. El 03 de Marzo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015022600 del 26 de Marzo de 2015 allegado por AudioFarma para el producto L-Arginina Solución Oral 100mg/mL, 9 Frascos.

Fenilbutirato de sodio, Polvo para reconstituir a solución oral. 18 Frascos para paciente específico.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, considera que el interesado debe allegar ampliación de la historia clínica en la que el médico tratante se refiere a la respuesta que ha presentado con los productos solicitados y haga referencia a la tolerancia y adherencia del paciente frente al tratamiento.

3.9.82. El 03 de Marzo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015022445 del 03 de Marzo de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Asparaginasa Pegilada 3750UI.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa si esta nueva solicitud corresponde con la continuidad del tratamiento con el medicamento autorizado el 20/02/2015 (1 vial) y qué reacciones presento la paciente.

3.9.83. El 03 de Marzo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015022602 del 26 de Marzo de 2015 allegado por AudioFarma para el producto Elosulfasa Alfa 5 mg/5ml. Solución concentrada para infusión.

CONCEPTO: Luego de revisada la documentación allegada se evidencia que la paciente cumple con los criterios del uso del medicamento solicitado, que aún no se encuentra en el mercado, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso en este caso particular.

3.9.84. El 03 de Marzo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015022811 del 26 de

Marzo de 2015 allegado por HB Human Bioscience S.A.S para el producto Daunorrubicina Liposomal 50mg. Y Asparaginasa pegilada 3750 ui.

CONCEPTO: Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información sobre:

1. La evidencia científica disponible sobre la eficacia y la seguridad del medicamento Daunorrubicina Liposomal en manejo de pacientes pediátricos con Leucemia Linfocítica Aguda.
2. Los soportes de la historia clínica que describa la reacción alérgica a la L Asparaginasa. Sin embargo se tiene fallo de tutela del juzgado noveno civil municipal del 20/02/15 que ordena al INVIMA autorice el suministro del medicamento DAUNORUBICINA LIPOSOMAL –DAUNOXOME al paciente, luego se debe proceder en concordancia con la orden del juzgado.

3.9.85. El 03 de Marzo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015022807 del 26 de Marzo de 2015 allegado por HB Human Bioscience S.A.S para el producto Rifabutina Tabletas 150 mg.

CONCEPTO Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información que precise:

- Si en el país el Ministerio de salud y protección Social importa al país el medicamento solicitado dentro de sus programas especiales en salud pública
- Soporte bibliográfico de las alternativas que contempla el programa del ministerio de Salud y protección Social para el manejo de las interacciones medicamentosas que describen en los soportes

3.9.86. El 06 de febrero de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015022603 del 26 de Marzo de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizim) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL. 120 viales para paciente específico.

CONCEPTO: Luego de revisada la documentación allegada se evidencia que la paciente cumple con los criterios del uso del medicamento solicitado, que aún no se encuentra en el mercado, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso en este caso particular.

3.9.87. El 03 de Marzo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015023847 del 27 de Febrero de 2015 allegado por OrphanPharma S.A.S. para el producto (Trihexiphenidyl) Trihexifenidilo 5 mg tabletas

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.88. El 03 de Marzo de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015023814 del 27 de Febrero de 2015 allegado por B.R. Pharma Internacional S.A.S. Para el producto Lomitapide 5 mg capsula.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia el agotamiento de las alternativas disponibles en el mercado por lo que la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos considera que se encuentra justificada la continuidad de uso del producto solicitado.

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1. FARYDAK® 10 mg CÁPSULAS
FARYDAK® 20 mg CÁPSULAS
FARYDAK® 15 mg CÁPSULAS

Expediente : 20082115

Radicado : 15010951

Acta No. 03 de 2015

Página 577 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 05/02/2015
Interesado : Novartis de Colombia S.A

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ampliar el concepto emitido en el Acta 24 de 2014, numeral 3.1.1.5, para el producto de la referencia

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, complementa el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.1.5., así: Al analizar los resultados obtenidos en el estudio fase III allegado (el cual al momento de la evaluación se encontraba activo), se evidencia que hay diferencias de la combinación con el producto de la referencia versus la terapia estándar, en aspectos como la tasa general de respuesta, el tiempo mediano transcurrido hasta obtener una respuesta y la duración de la misma, pero no hay claridad en la relevancia clínica de estos hallazgos en el paciente con mieloma múltiple que haya recibido al menos una terapia. Asimismo, el balance riesgo/beneficio implica reacciones adversas que pueden ser graves y aumentar la mortalidad, como es el caso de trastornos hemorrágicos, infecciones y alteraciones cardíacas.

3.12. ACLARACIONES Y CORRECCIONES

3.12.1. AGRIPPAL S1

Expediente : 7038
Radicado : 2014120785
Fecha : 2014/10/31
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Novartis Vaccines and Diagnostics S.R.L

Composición: Cada dosis de 0,5 mL jeringa prellenada contiene:

A/California/7/2009 (H1N1) PDM09 (Cepa análoga: A/California/7/2009, NYMC X-181) 15 µg
A/Texas/50/2012 (H3N2) (Cepa análoga: A/Texas/50/2012, NYMC X-223) 15 µg
B/Massachusetts/2/2012 (Cepa análoga: B/ B/Massachusetts/2/2012 Cepa natural) 15 µg

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el numeral 3.1.3.15. del Acta No. 02 de 2015, en el sentido

Acta No. 03 de 2015

Página 578 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

de corregir el nombre del producto, siendo lo correcto AGRIPPAL S1 y no RECORMON SOLUCION INYECTABLE como aparece en el Acta mencionada.

3.12.2. HUMIRA TM

Expediente : 19939766
Radicado : 2014134091
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Abbvie S.A.S.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclara el concepto emitido en el Acta No 27 de 2014, numeral 3.3.12., en el sentido de corregir las indicaciones recomendadas, siendo las correctas:

Indicaciones:

Adultos:

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

Artritis Psoriática y artritis temprana.

Espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Humira está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINES

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

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

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

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

Pediatría:

Humira® está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores.

Humira® está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

**3.12.3. INTRON® A SOLUCIÓN INYECTABLE (H.S.A.- FREE) 10 mUI
INTRON® A MULTIDOSE PEN 18 mUI /DISPENSADOR
INTRON® A MULTIDOSE PEN 30 mUI/DISPENSADOR
INTRON® A MULTIDOSE PEN 60 mUI/DISPENSADOR**

Expedientes : 19901708 / 19906721 / 19906722 / 19906720

Radicados : 2014138232 / 2014138230 / 2014138233 / 2014138235

Fecha : 24/10/2014

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

Composición: Cada vial de 1 mL contiene 10000000 IU de interferon alfa – 2B

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

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2015,

numeral 3.14.11., en el sentido de recomendar aprobar las siguientes Precauciones y Reacciones Adversas para el producto de la referencia información:

Precauciones:

Función Hepática:

Hepatotoxicidad incluyendo fatalidad ha sido observada en pacientes tratados con interferón alfa, incluyendo los tratados con Intron A.

Intron A. aumenta el riesgo de descomposición hepática y muerte en pacientes con cirrosis.

Los pacientes con hepatitis B crónica y evidencia de disminución de la función sintética hepática, pueden presentar un riesgo mayor de descomposición clínica, si ocurriese un aumento de aminotransferasas durante el tratamiento con Intron A.

Monitorear la función hepática con bilirrubina sérica, ALT (alanina transaminasa), AST (Aspartato Aminotransferasa), fosfatasa alcalina y LDH (Lactato deshidrogenasa) a las 2, 8 y 12 semanas tras el inicio del tratamiento con Intron A, luego cada 6 meses mientras esté recibiendo Intron A.

Descontinuar permanentemente Intron A si hay evidencia de daño hepático severo (Grado 3) o descompensación hepática (Child-Pugh grado >6 Clase B y C), como fue detallado arriba.

Reacciones adversas:

Muy raramente después de la introducción de interferón alfa 2b en el mercado, se comunicaron casos de síndrome nefrótico, falla renal, diabetes agravada, diabetes / hiperglicemia, pancreatitis, desórdenes auditivos, pérdida de la audición, isquemia cardíaca, infarto del miocardio, convulsiones, isquemias cerebrovasculares, hemorragia cerebrovascular, colitis, insuficiencia renal, síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, necrosis del sitio de inyección, desprendimiento de retina seroso, fibrosis pulmonar y miositis

3.12.4 . PROLIA

Expediente : 20028103
Radicado : 2014134542
Fecha : 2014/10/17
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Acta No. 03 de 2015

Página 581 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada vial de 1 mL contiene

Composición: Cada mL contiene denosumab 60 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2014, numeral 3.4.8., en el sentido de indicar que no se recomienda aprobar el inserto y la Información para prescribir para el producto de la referencia, por cuanto debe ajustarse las indicaciones a las aprobadas en el Registro Sanitario.

3.12.5. INVIRASE TABLETAS LACADAS 500 mg

Expediente : 19960832

Radicado : 2014073352

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de saquinavir

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.4.12., en el sentido de recomendar aprobar el inserto versión diciembre 2013 y la información para prescribir versión diciembre 2013, para el producto de la referencia

3.12.6. DEXDOR 200 µg/ 2 mL DEXDOR DEXDOR®

Expediente : 20063201 / 20063203 / 20063202

Radicado : 2013139580

Composición:

Acta No. 03 de 2015

Página 582 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cada ampolla contiene dexmedetomidina clorhidrato equivalente a 200 µg de dexmedetomidina.

Cada vial por 4 mL contiene 472 µg de clorhidrato de dexmedetomidina equivalente a 400 µg de dexmedetomidina base

Cada vial por 10 mL contiene dexmedetomidina clorhidrato equivalente a 1000 µg de dexmedetomidina base

Forma farmacéutica:

Solución concentrada para infusión, solución inyectable

Indicaciones: Indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. En pacientes con abuso y dependencia de drogas. Embarazo, lactancia. En niños y pacientes menores de 18 años

El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reconsiderar el concepto emitido en el Acta No. 23 de 2014, numeral 3.13.25., en el sentido de evaluar la documentación aportada como respuesta al auto N° 2014004182 del 21-05-2014 (Radicado 2014071276 del 13-06-2014- folio 8), donde se puede verificar que en las contraindicaciones y advertencias aparece : " Hipersensibilidad al medicamento. En pacientes con abuso y dependencias de drogas, Embarazo, lactancia en niños y pacientes menores de 18 años., según lo requerido mediante concepto del Acta No. 04 de 2014, numeral 3.13.40.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2014, numeral 3.13.25., en el sentido de aprobar el inserto versión V.01.2013., ya que se ajusto a lo solicitado mediante concepto del Acta No. 04 de 2014, numeral 3.13.40.

3.12.7. RESPIVENT S 25/250 µg

Acta No. 03 de 2015

Página 583 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20063194
Radicado : 2013065387
Fecha : 2014/11/28
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 41 de 2013, numeral 3.13.46., en el sentido de complementar el concepto respecto a la petición del interesado de la evaluación y aprobación de la redacción de las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias propuestas para el producto, indicadas a continuación:

Indicaciones:

Está indicado en el tratamiento regulatorio de las enfermedades obstructivas reversibles de las vías respiratorias (incluyendo asma del adulto y niños mayores de 4 años, cuando el uso de una asociación de un broncodilatador y un corticosteroide sea apropiado). Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA): indicado en el tratamiento regular de la enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA), incluyendo el asma en niños y adultos, donde sea apropiado el uso de una combinación (broncodilatador y corticoesteroide inhalado). Esto puede comprender: pacientes bajo tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticoesteroides inhalados, pacientes que se encuentren sintomáticos bajo el tratamiento actual con un corticoesteroide inhalado. Pacientes bajo tratamiento con un broncodilatador regular que requieran corticoesteroides inhalados. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): indicado en el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la fluticasona propionato, salmeterol hidroxinaftoato o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento de la EORVA normalmente debería seguir un programa escalonado y la respuesta de los pacientes debería ser monitoreada clínicamente y por medio de pruebas de la función pulmonar. Este medicamento no es para el alivio de los síntomas agudos, para el cual se requiere un broncodilatador de acción rápida y de corta duración (por

ejemplo salbutamol). Se les debe recomendar a los pacientes que siempre tengan a la mano su medicación de rescate. El uso creciente de broncodilatadores de corta acción para aliviar los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico. El deterioro repentino y progresivo del control del asma representa un riesgo potencial para la vida y el paciente debe ser examinado por un médico. Se debería considerar el incremento de la terapia con corticoesteroides. Además, donde la dosis actual de fluticasona - salmeterol no haya proporcionado un control adecuado de la EORVA, el paciente debe ser examinado por un médico para los pacientes con asma o EPOC se deberían considerar el tratamiento con corticoesteroides adicionales y la administración de antibióticos si una exacerbación está asociada con la infección.

El tratamiento con fluticasona - salmeterol no debe ser interrumpido bruscamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; el tratamiento debe ser disminuido en forma gradual bajo la supervisión de un médico. Para los pacientes con EPOC, la interrupción del tratamiento puede estar asociada a la descompensación sintomática y debe ser supervisada por un médico. Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad. Igual que con toda la medicación inhalada que contiene corticoesteroides, fluticasona - salmeterol e debe administrarse con precaución a los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente. Fluticasona - salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos de la tensión arterial sistólica y frecuencia cardíaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administra a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, fluticasona - salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes. Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas. Por lo tanto, fluticasona - salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio. Con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente en dosis altas prescritas durante periodos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos; con fluticasona - salmeterol es mucho menos probable que se presenten estos efectos en comparación con los corticoesteroides orales.

Entre los posibles efectos sistémicos figuran síndrome de cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, decremento de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, para los pacientes con

EORVA es importante que la dosis del corticoesteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz. La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés, y se deben considerar el tratamiento apropiado con corticoesteroides. Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamiento prolongado con un corticoesteroide inhalado. Algunos individuos pueden exhibir mayor susceptibilidad a los efectos del corticoesteroide inhalado que la mayoría de los pacientes. Debido a la posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal, los pacientes que sean cambiados del tratamiento con esteroides orales al tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deberán ser tratados con especial cuidado, y su función corticosuprarrenal debería ser monitoreada regularmente.

Después de la instauración del propionato de fluticasona inhalado, la discontinuación del tratamiento sistémico debe ser gradual y se les debe recomendar a los pacientes que lleven consigo una tarjeta de advertencia sobre esteroides que indique la posible necesidad de tratamiento adicional en periodos de estrés. En muy raras ocasiones, ha habido reportes de incrementos de las concentraciones sanguíneas de glucosa y esto debería ser considerado cuando prescriba fluticasona - salmeterol a pacientes con historia de diabetes mellitus. Durante el uso de postcomercialización, ha habido reportes de interacción fármaco - fármaco clínicamente significativa en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir produciendo efectos sistémicos del corticoesteroide tales como el síndrome de cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos del corticoesteroide.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 41 de 2013, numeral 3.13.46., en el sentido de recomendar aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Indicaciones:

Está indicado en el tratamiento regulatorio de las enfermedades obstructivas reversibles de las vías respiratorias (incluyendo asma del adulto y niños mayores de 4 años, cuando el uso de una asociación de un broncodilatador y un corticoesteroide sea apropiado). Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA): indicado en el tratamiento regular de la enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA), incluyendo el asma en niños y adultos,

Acta No. 03 de 2015

Página 586 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

donde sea apropiado el uso de una combinación (broncodilatador y corticoesteroide inhalado). Esto puede comprender: pacientes bajo tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticoesteroides inhalados, pacientes que se encuentren sintomáticos bajo el tratamiento actual con un corticoesteroide inhalado. Pacientes bajo tratamiento con un broncodilatador regular que requieran corticoesteroides inhalados. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): indicado en el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la fluticasona propionato, salmeterol hidroxinaftoato o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento de la EORVA normalmente debería seguir un programa escalonado y la respuesta de los pacientes debería ser monitoreada clínicamente y por medio de pruebas de la función pulmonar. Este medicamento no es para el alivio de los síntomas agudos, para el cual se requiere un broncodilatador de acción rápida y de corta duración (por ejemplo salbutamol). Se les debe recomendar a los pacientes que siempre tengan a la mano su medicación de rescate. El uso creciente de broncodilatadores de corta acción para aliviar los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico. El deterioro repentino y progresivo del control del asma representa un riesgo potencial para la vida y el paciente debe ser examinado por un médico. Se debería considerar el incremento de la terapia con corticoesteroides. Además, donde la dosis actual de fluticasona - salmeterol no haya proporcionado un control adecuado de la EORVA, el paciente debe ser examinado por un médico para los pacientes con asma o EPOC se deberían considerar el tratamiento con corticoesteroides adicionales y la administración de antibióticos si una exacerbación está asociada con la infección.

El tratamiento con fluticasona - salmeterol no debe ser interrumpido bruscamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; el tratamiento debe ser disminuido en forma gradual bajo la supervisión de un médico. Para los pacientes con EPOC, la interrupción del tratamiento puede estar asociada a la descompensación sintomática y debe ser supervisada por un médico. Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de

la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad. Igual que con toda la medicación inhalada que contiene corticoesteroides, fluticasona - salmeterol e debe administrarse con precaución a los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente. Fluticasona - salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos de la tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administra a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, fluticasona - salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes. Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas. Por lo tanto, fluticasona - salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio. Con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente en dosis altas prescritas durante periodos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos; con fluticasona - salmeterol es mucho menos probable que se presenten estos efectos en comparación con los corticoesteroides orales.

Entre los posibles efectos sistémicos figuran síndrome de cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, decremento de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, para los pacientes con EORVA es importante que la dosis del corticoesteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz. La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés, y se deben considerar el tratamiento apropiado con corticoesteroides. Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamiento prolongado con un corticoesteroide inhalado. Algunos individuos pueden exhibir mayor susceptibilidad a los efectos del corticoesteroide inhalado que la mayoría de los pacientes. Debido a la posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal, los pacientes que sean cambiados del tratamiento con esteroides orales al tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deberán ser tratados con especial cuidado, y su función corticosuprarrenal debería ser monitoreada regularmente.

Después de la instauración del propionato de fluticasona inhalado, la discontinuación del tratamiento sistémico debe ser gradual y se les debe recomendar a los pacientes que lleven consigo una tarjeta de advertencia sobre

esteroides que indique la posible necesidad de tratamiento adicional en periodos de estrés. En muy raras ocasiones, ha habido reportes de incrementos de las concentraciones sanguíneas de glucosa y esto debería ser considerado cuando prescriba fluticasona - salmeterol a pacientes con historia de diabetes mellitus. Durante el uso de postcomercialización, ha habido reportes de interacción fármaco - fármaco clínicamente significativa en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir produciendo efectos sistémicos del corticoesteroide tales como el síndrome de cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos del corticoesteroide.

3.12.8. RESPIVENT S™ 25/125mcg

Expediente : 20063196

Radicado : 2013065385

Fecha : 2014/11/28

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El grupo de registros sanitarios de la dirección de medicamentos y productos biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 41 de 2013, numeral 3.13.45., en el sentido de complementar el concepto respecto a la petición del interesado de la evaluación y aprobación de la redacción de las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias propuestas para el producto, indicadas a continuación:

Indicaciones:

Está indicado en el tratamiento regulatorio de las enfermedades obstructivas reversibles de las vías respiratorias (incluyendo asma del adulto y niños mayores de 4 años, cuando el uso de una asociación de un broncodilatador y un corticosteroide sea apropiado). Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA): indicado en el tratamiento regular de la enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA), incluyendo el asma en niños y adultos, donde sea apropiado el uso de una combinación (broncodilatador y corticosteroide inhalado). Esto puede comprender: pacientes bajo tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticosteroideos inhalados, pacientes que se encuentren sintomáticos bajo el tratamiento actual con un corticosteroide inhalado. Pacientes bajo tratamiento con un broncodilatador regular que requieran corticosteroideos inhalados. Enfermedad pulmonar

Acta No. 03 de 2015

Página 589 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

obstructiva crónica (EPOC): indicado en el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la fluticasona propionato, salmeterol hidroxinaftoato o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento de la EORVA normalmente debería seguir un programa escalonado y la respuesta de los pacientes debería ser monitoreada clínicamente y por medio de pruebas de la función pulmonar. Este medicamento no es para el alivio de los síntomas agudos, para el cual se requiere un broncodilatador de acción rápida y de corta duración (por ejemplo salbutamol). Se les debe recomendar a los pacientes que siempre tengan a la mano su medicación de rescate. El uso creciente de broncodilatadores de corta acción para aliviar los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico. El deterioro repentino y progresivo del control del asma representa un riesgo potencial para la vida y el paciente debe ser examinado por un médico. Se debería considerar el incremento de la terapia con corticoesteroides. Además, donde la dosis actual de fluticasona - salmeterol no haya proporcionado un control adecuado de la EORVA, el paciente debe ser examinado por un médico para los pacientes con asma o EPOC se deberían considerar el tratamiento con corticoesteroides adicionales y la administración de antibióticos si una exacerbación está asociada con la infección.

El tratamiento con fluticasona - salmeterol no debe ser interrumpido bruscamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; el tratamiento debe ser disminuido en forma gradual bajo la supervisión de un médico. Para los pacientes con EPOC, la interrupción del tratamiento puede estar asociada a la descompensación sintomática y debe ser supervisada por un médico. Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad. Igual que con toda la medicación inhalada que contiene corticoesteroides, fluticasona - salmeterol e debe administrarse con precaución a los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente. Fluticasona - salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis. En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos de la tensión arterial sistólica y frecuencia cardíaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administra a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, fluticasona - salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes con

enfermedades cardiovasculares preexistentes. Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas. Por lo tanto, fluticasona - salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.

Con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente en dosis altas prescritas durante periodos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos; con fluticasona - salmeterol es mucho menos probable que se presenten estos efectos en comparación con los corticoesteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos figuran síndrome de cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, decremento de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, para los pacientes con EORVA es importante que la dosis del corticoesteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz. La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés, y se deben considerar el tratamiento apropiado con corticoesteroides. Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamiento prolongado con un corticoesteroide inhalado. Algunos individuos pueden exhibir mayor susceptibilidad a los efectos del corticoesteroide inhalado que la mayoría de los pacientes.

Debido a la posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal, los pacientes que sean cambiados del tratamiento con esteroides orales al tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deberán ser tratados con especial cuidado, y su función corticosuprarrenal debería ser monitoreada regularmente. Después de la instauración del propionato de fluticasona inhalado, la discontinuación del tratamiento sistémico debe ser gradual y se les debe recomendar a los pacientes que lleven consigo una tarjeta de advertencia sobre esteroides que indique la posible necesidad de tratamiento adicional en periodos de estrés. En muy raras ocasiones, ha habido reportes de incrementos de las concentraciones sanguíneas de glucosa y esto debería ser considerado cuando prescriba fluticasona - salmeterol a pacientes con historia de diabetes mellitus. Durante el uso de postcomercialización, ha habido reportes de interacción fármaco - fármaco clínicamente significativa en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir produciendo efectos sistémicos del corticoesteroide tales como el síndrome de cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos del corticoesteroide.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 41 de 2013, numeral 3.13.45., en el sentido de recomendar aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Indicaciones:

Está indicado en el tratamiento regulatorio de las enfermedades obstructivas reversibles de las vías respiratorias (incluyendo asma del adulto y niños mayores de 4 años, cuando el uso de una asociación de un broncodilatador y un corticosteroide sea apropiado). Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA): indicado en el tratamiento regular de la enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA), incluyendo el asma en niños y adultos, donde sea apropiado el uso de una combinación (broncodilatador y corticoesteroide inhalado). Esto puede comprender: pacientes bajo tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticoesteroides inhalados, pacientes que se encuentren sintomáticos bajo el tratamiento actual con un corticoesteroide inhalado. Pacientes bajo tratamiento con un broncodilatador regular que requieran corticoesteroides inhalados. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): indicado en el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la fluticasona propionato, salmeterol hidroxinaftoato o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento de la EORVA normalmente debería seguir un programa escalonado y la respuesta de los pacientes debería ser monitoreada clínicamente y por medio de pruebas de la función pulmonar. Este medicamento no es para el alivio de los síntomas agudos, para el cual se requiere un broncodilatador de acción rápida y de corta duración (por ejemplo salbutamol). Se les debe recomendar a los pacientes que siempre tengan a la mano su medicación de rescate. El uso creciente de broncodilatadores de corta acción para aliviar los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico. El deterioro repentino y progresivo del control del asma representa un riesgo potencial para la vida y el paciente debe ser examinado por un médico. Se debería considerar el incremento

de la terapia con corticoesteroides. Además, donde la dosis actual de fluticasona - salmeterol no haya proporcionado un control adecuado de la EORVA, el paciente debe ser examinado por un médico para los pacientes con asma o EPOC se deberían considerar el tratamiento con corticoesteroides adicionales y la administración de antibióticos si una exacerbación está asociada con la infección.

El tratamiento con fluticasona - salmeterol no debe ser interrumpido bruscamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; el tratamiento debe ser disminuido en forma gradual bajo la supervisión de un médico. Para los pacientes con EPOC, la interrupción del tratamiento puede estar asociada a la descompensación sintomática y debe ser supervisada por un médico. Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad. Igual que con toda la medicación inhalada que contiene corticoesteroides, fluticasona - salmeterol e debe administrarse con precaución a los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente. Fluticasona - salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis. En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos de la tensión arterial sistólica y frecuencia cardíaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administra a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, fluticasona - salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes. Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas. Por lo tanto, fluticasona - salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.

Con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente en dosis altas prescritas durante periodos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos; con fluticasona - salmeterol es mucho menos probable que se presenten estos efectos en comparación con los corticoesteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos figuran síndrome de cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, decremento de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, para los pacientes con EORVA es importante que la dosis del corticoesteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz. La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés, y se deben considerar el tratamiento

apropiado con corticoesteroides. Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamiento prolongado con un corticoesteroide inhalado. Algunos individuos pueden exhibir mayor susceptibilidad a los efectos del corticoesteroide inhalado que la mayoría de los pacientes.

Debido a la posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal, los pacientes que sean cambiados del tratamiento con esteroides orales al tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deberán ser tratados con especial cuidado, y su función corticosuprarrenal debería ser monitoreada regularmente. Después de la instauración del propionato de fluticasona inhalado, la discontinuación del tratamiento sistémico debe ser gradual y se les debe recomendar a los pacientes que lleven consigo una tarjeta de advertencia sobre esteroides que indique la posible necesidad de tratamiento adicional en periodos de estrés. En muy raras ocasiones, ha habido reportes de incrementos de las concentraciones sanguíneas de glucosa y esto debería ser considerado cuando prescriba fluticasona - salmeterol a pacientes con historia de diabetes mellitus. Durante el uso de postcomercialización, ha habido reportes de interacción fármaco - fármaco clínicamente significativa en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir produciendo efectos sistémicos del corticoesteroide tales como el síndrome de cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos del corticoesteroide.

3.12.9. VACUNA ADSORBIDA CONTRA EL TOXOIDE TETANICO VIAL 5 mL- 10 DOSIS

Expediente : 20053578
Radicado : 15001958 / 2012112887
Fecha : 2015/01/21
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión aclarar el concepto emitido en el Acta No. 34 del 2008, numeral 2.1.3., en el sentido de incluir dentro del concepto la presentación comercial de ampolla por unidades de 0.5 mL y vial con 5 mL por 10 dosis, para el producto de la referencia.

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

Acta No. 03 de 2015

Página 594 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

concepto emitido mediante Acta No. 34 del 2008, numeral 2.1.3., en el sentido de indicar que las presentaciones comerciales para el producto de la referencia son:

Ampolla por unidosis de 0.5 mL y vial con 5 mL por 10 dosis

3.13. INSERTOS

3.13.1. LILRITEC® 20 mg/mL LILRITEC® 20mg/mL (40mg/2mL)

Expediente : 20075097 / 20075098

Radicado : 2014036968 / 2014036971

Fecha : 2014/12/01

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y productos Biológicos

Composición: Cada vial de 5mL contiene 100 mg de irinotecan

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Liltritec TM (irinotecan) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal avanzado:

- o en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico en pacientes sin una quimioterapia anterior para la enfermedad avanzada.
- o en monoterapia para pacientes en los que ha fracasado un régimen de tratamiento establecido que contiene 5-fluorouracilo.

Liltritec TM (irinotecan) en combinación con cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) con kras no mutado (Wild Type) que no han recibido tratamiento previo para el cáncer metastático o después del fracaso con un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán. Liltritec TM (irinotecan) en combinación con 5-fluorouracilo, ácido folínico y bevacizumab está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Liltritec TM (irinotecan) en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastático.

Contraindicaciones:

Acta No. 03 de 2015

Página 595 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Hipersensibilidad al principio activo, clorhidrato de irinotecán trihidrato, o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y/o obstrucción intestinal.
- Durante el embarazo y la lactancia.
- Nivel de bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal.
- Pacientes con insuficiencia grave de la médula ósea.
- Pacientes con estado general de la oms >2.
- Uso concomitante con la hierba de san juan.
- En el caso de contraindicaciones adicionales de cetuximab o bevacizumab o capecitabina, consultar los insertos de estos medicamentos

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Aprobación de la información para prescribir versión 2.0 (19DIC13)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la información farmacológica a la aprobada para el principio activo.

3.13.2. TP OFTENNO

Expediente : 20069775

Radicado : 2013134847

Fecha : 2013/11/13

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y productos Biológicos

Composición: Cada 1mL contiene 8,00 mg de tropicamida

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Solución para el uso tópico ocular indicada para obtener midriasis y cicloplejia en procedimientos diagnósticos (examen en fondo de ojo, retinofluoresceinografía, examen de retina periférica) y terapéuticos (preparación prequirúrgica en fotocoagulación con láser y cirugía de catarata).

Acta No. 03 de 2015

Página 596 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula. Glaucoma de ángulo estrecho. Riesgo de glaucoma por cierre del ángulo, hipertensión arterial. Enfermedad coronaria, recién nacidos, evaluar la relación riesgo beneficio en cuadros de acidosis, hipoxia, arteriosclerosis severa, bradicardia ventricular, trombosis vascular periférica o mesentérica, uso por especialista. "el perseverante cloruro de benzalconio puede depositarse en los lentes de contacto blandos, estos deben colocarse 15 minutos después de la aplicación del fármaco"

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

- Inserto e Información para prescribir

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la información farmacológica a la aprobada para el principio activo.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados en los numerales del 3.1.al 3.13. 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 26 de febrero de 2015, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

Acta No. 03 de 2015

Página 597 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

Acta No. 03 de 2015

Página 598 de 598

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014