

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 30

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

28, 29, 30 DE NOVIEMBRE y 01 DE DICIEMBRE DE 2016

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
 - 3.1.4. NUEVAS ASOCIACIONES
 - 3.1.5. NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD
 - 3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES
 - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN
 - 3.11. CONSULTAS
 - 3.12. ACLARACIONES
 - 3.13. INSERTOS
 - 3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR
 - 3.16. UNIFICACIÓN DE INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretaria Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos
Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

A) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.1.1.1 CEFDIAL

Expediente : 20108329
Radicado : 2016051820 / 2016141963
Fecha : 07/10/2016
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA

Composición:

Cada 5 mL contiene 125mg de Cefdinir

Cada 5 mL contiene 250mg de Cefdinir

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión

Indicaciones: Tratamiento de infecciones producidas por gérmenes sensibles (neumonía adquirida en la comunidad, exacerbaciones de bronquitis aguda, sinusitis)

aguda, faringitis/tonsilitis, otitis media, infecciones de la piel y partes blandas no complicadas).

Contraindicaciones: El cefdinir está contraindicado en pacientes con alergia conocida a las cefalosporinas, a las penicilinas o derivados.

Precauciones y advertencias:

Se ha comunicado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo el cefdinir, diarrea inducida por el *Clostridium difficile* que puede variar en gravedad desde diarrea leve a colitis fatal. En general, el tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y lleva a la propagación del *C. difficile*.

El *C. difficile* produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la diarrea. La presencia de cepas de *C. difficile* produciendo "hipertoxinas" es la causa de un aumento de la morbilidad y de la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Debe considerarse la diarrea producida por *C. difficile* en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria una historia clínica cuidadosa ya que este tipo de diarrea puede aparecer más de dos meses después de la administración de los agentes antibacterianos.

Si se sospecha o confirma una diarrea inducida por *C. difficile*, puede ser necesario suspender el uso de los antibióticos en curso. Debe instituirse un tratamiento con fluido y control adecuado de electrolitos, suplementación proteica, el tratamiento antibiótico específico frente al *C. difficile* y la evaluación de una posible intervención quirúrgica si clínicamente está indicado.

Cefdinir, al igual que con otros antimicrobianos de amplio espectro (antibióticos), debe prescribirse con precaución en individuos con antecedentes de colitis.

La prescripción Cefdinir en ausencia de una infección bacteriana demostrada, si sospecha fuertemente o una indicación profiláctica, es poco probable que pueda proporcionar beneficio para el paciente y aumenta el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos.

Como con otros antibióticos de amplio espectro, el tratamiento prolongado puede dar lugar a la posible aparición y el crecimiento excesivo de organismos resistentes. La observación cuidadosa del paciente es esencial. Si ocurre sobre-infección durante la terapia, una terapia alternativa debe ser administrada.

En pacientes con insuficiencia renal transitoria o persistente (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la dosis diaria total de cefdinir debe reducirse debido a la posibilidad altas y

prolongadas concentraciones de plasma de cefdinir, que pueden resultar siguiendo las dosis recomendadas.

El cefdinir se clasifica dentro de la categoría B de riesgo en el embarazo. El cefdinir no fue teratogénico en ratas con dosis orales de hasta 1.000 mg/kg al día (70 veces la dosis humana basada) en conejos con dosis orales de hasta 10 mg / kg/día (0,7 veces la dosis humana). Se observó toxicidad materna (disminución de la ganancia de peso corporal) en los conejos con la dosis máxima tolerada de 10 mg/kg/día sin efectos adversos sobre la descendencia. En los fetos de las ratas se observó una disminución del peso corporal con las dosis ≥ 100 mg/kg/día y en las crías con dosis de ≥ 32 mg/kg/día. No se observaron efectos sobre los parámetros reproductivos maternos o supervivencia de las crías, ni sobre el desarrollo, comportamiento o la función reproductiva.

Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario y los beneficios superan los riesgos potenciales para el feto y la madre.

Cefdinir no se ha estudiado para su uso durante el trabajo de parto.

Tras la administración de dosis únicas de 600 mg, cefdinir no se detectó en la leche materna humana.

Reacciones adversas:

En los ensayos clínicos, más de 5 mil pacientes adultos y adolescentes fueron tratados con la dosis recomendada de cefdinir. La mayoría de los eventos adversos fueron leves y autolimitados. No se registraron muertes o discapacidades permanentes atribuibles a cefdinir. El 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos la medicación, principalmente trastornos gastrointestinales, por lo general diarrea o náuseas. El 0,4% de los pacientes suspendió el tratamiento debido a erupción (RASH) relacionada con la administración cefdinir.

No hay información sobre los efectos de una sobredosis de cefdinir en humanos. En estudios de toxicidad aguda en roedores, una dosis única 5.600 mg/kg por vía oral no produjo efectos adversos. Los signos y síntomas tóxicos tras sobre dosis de otros antibióticos betalactámicos incluyeron: náuseas, vómitos, malestar epigástrico, diarrea y convulsiones.

La hemodiálisis elimina el cefdinir, lo que podría ser útil en el caso de una reacción tóxica grave por sobredosis, especialmente si la función renal está comprometida

Interacciones:

La administración concomitante de cefdinir con 30 mL Maalox® TC suspensión reduce la tasa (C_{max}) y la extensión (AUC) de la absorción en aproximadamente un 40%. El tiempo para alcanzar la C_{max} también se prolonga por 1 hora. No hay efectos significativos sobre la farmacocinética del cefdinir si el antiácido es administrado 2 horas antes o 2 horas después de cefdinir.

Como con otros antibióticos betalactámicos, el probenecid inhibe la excreción renal de cefdinir, resultando en una duplicación aproximada en el ABC, un aumento del 54% en los niveles plasmáticos pico de cefdinir, y una prolongación 50% en el $t_{1/2}$ de eliminación aparente.

La administración concomitante de cefdinir con suplemento de hierro terapéutico conteniendo 60 mg de hierro elemental (como $FeSO_4$) o vitaminas suplementadas con 10 mg de hierro elemental ocasionan la reducción de la extensión de la absorción por 80% y 31%, respectivamente. Si se requieren suplementos de hierro durante la terapia con cefdinir, este debe tomarse al menos 2 horas antes o después que el suplemento.

No se ha estudiado el efecto de los alimentos altamente fortificados con hierro elemental (principalmente cereales para el desayuno fortificados con hierro) sobre la absorción de cefdinir.

Ha habido informes de heces rojizas en los pacientes que recibieron cefdinir. En muchos casos, los pacientes también estaban recibiendo productos que contienen hierro. El color rojizo se debe a la formación de un complejo no absorbible entre cefdinir o sus productos de degradación y el hierro en el tracto gastrointestinal.

Puede ocurrir una reacción falsa positiva para cetonas en la orina con test utilizando nitroprusiato, pero no con aquellos que utilizan nitroferricianuro. La administración de cefdinir puede dar lugar a una reacción falsa positiva para glucosa en orina utilizando Clinitest®, solución de Benedict, o la solución de Fehling. Se recomienda el uso de pruebas de glucosa basadas en reacciones enzimáticas glucosa oxidasa (como Clinistix® o Tes-Tape®). Las cefalosporinas se sabe que inducen ocasionalmente prueba de Coombs directa positiva.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Para asegurar la suspensión completa del polvo contenido en el envase de Cefdial 125 o 250, se recomienda agitar el envase con el polvo en seco para desprenderlo de las paredes, agregar agua a temperatura ambiente previamente hervida, hasta la marca indicada, tapar, agitar y luego completar con más agua hasta alcanzar nuevamente el nivel de la marca indicada en el envase. Luego de preparada la suspensión puede conservarse 10 días a temperaturas inferiores de 25 °C.

Las dosis normales en adultos son:

- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica: 300 mg vía oral cada 12 horas durante 5 a 10 días o 600 mg vía oral una vez al día durante 10 días.
- Neumonía comunitaria: 300 mg vía oral cada 12 horas durante 10 días.
- Infección de piel y partes blandas no complicada: 300 mg vía oral cada 12 horas durante 10 días.
- Sinusitis maxilar aguda: 300 mg vía oral cada 12 horas o 600 mg vía oral cada 24 horas durante 10 días.
- Faringitis, Amigdalitis: 300 mg vía oral cada 12 horas durante 5 a 10 días o 600 mg vía oral cada 24 horas durante 10 días.

Las dosis normales en niños son:

- Otitis media aguda (niños de 6 meses a 12 años): 7 mg/kg vía oral cada 12 horas durante 5 a 10 días o 14 mg/kg vía oral una vez al día durante 10 días; máximo 600 mg/día.
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica (niños de 13 años en adelante): 300 mg vía oral cada 12 horas durante 5 a 10 días o 600 mg vía oral una vez al día durante 10 días.
- Neumonía comunitaria (niños de 13 años en adelante): 300 mg vía oral cada 12 horas durante 10 días.
- Infección de piel y partes blandas no complicada (niños de 6 meses a 12 años): 7 mg/kg vía oral cada 12 horas durante 10 días; máximo 600 mg/día.
- Infección de piel y partes blandas no complicada (niños de 13 años en adelante): 300 mg vía oral cada 12 horas durante 10 días.
- Sinusitis maxilar aguda (6 meses en adelante): 7 mg/kg vía oral cada 12 horas durante 10 días o 14 mg/kg vía oral una vez al día durante 10 días; máximo 600 mg/día.
- Sinusitis maxilar aguda (niños de 13 años en adelante): 300 mg vía oral cada 12 horas o 600 mg vía oral cada 24 horas durante 10 días.
- Faringitis, amigdalitis (niños de 6 meses a 12 años): 7 mg/kg vía oral cada 12 horas durante 5 a 10 días o 14 mg/kg vía oral cada 24 horas durante 10 días; máximo 600 mg/día.
- Faringitis, amigdalitis (niños de 13 años en adelante): 300 mg vía oral cada 12 horas durante 5 a 10 días o 600 mg vía oral cada 24 horas durante 10 días.

Uso en poblaciones especiales

En caso de insuficiencia renal y aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min se recomienda utilizar 300 mg de Cefidial una vez al día. En niños con insuficiencia renal y aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min se recomienda utilizar 7 mg/kg una vez al día con un máximo de 300 mg/día. Si se encuentra en hemodiálisis utilizar 300 mg o 7 mg/kg una vez al día y la misma dosis extra al finalizar cada sesión de hemodiálisis. No deben tomarse precauciones especiales en caso de insuficiencia hepática o en ancianos.

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. 2016009053 emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de 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. 15 de 2016, numeral 3.1.1.1, 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 5 mL contiene 125mg de Cefdinir

Cada 5 mL contiene 250mg de Cefdinir

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión

Indicación: Agente de segunda línea para el tratamiento de infecciones producidas por gérmenes sensibles (neumonía adquirida en la comunidad, exacerbaciones de bronquitis aguda, sinusitis aguda, faringitis/tonsilitis, otitis media, infecciones de la piel y partes blandas no complicadas).

Contraindicaciones: El cefdinir está contraindicado en pacientes con alergia conocida a las cefalosporinas, a las penicilinas o derivados.

Precauciones y advertencias:

Se ha comunicado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo el cefdinir, diarrea inducida por el *Clostridium difficile* que puede variar en gravedad desde diarrea leve a colitis fatal. En general, el tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y lleva a la propagación del *C. difficile*.

El *C. difficile* produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la diarrea. La presencia de cepas de *C. difficile* produciendo "hipertoxinas" es la causa de un aumento de la morbilidad y de la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Debe considerarse la diarrea producida por *C. difficile* en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria una historia clínica cuidadosa ya que este tipo de diarrea puede aparecer más de dos meses después de la administración de los agentes antibacterianos.

Cefdinir no se ha estudiado para su uso durante el trabajo de parto.

Tras la administración de dosis únicas de 600 mg, cefdinir no se detectó en la leche materna humana.

Reacciones adversas:

En los ensayos clínicos, más de 5 mil pacientes adultos y adolescentes fueron tratados con la dosis recomendada de cefdinir. La mayoría de los eventos adversos fueron leves y autolimitados. No se registraron muertes o discapacidades permanentes atribuibles a cefdinir. El 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos la medicación, principalmente trastornos gastrointestinales, por lo general diarrea o náuseas. El 0,4% de los pacientes suspendió el tratamiento debido a erupción (RASH) relacionada con la administración cefdinir.

No hay información sobre los efectos de una sobredosis de cefdinir en humanos. En estudios de toxicidad aguda en roedores, una dosis única 5.600 mg/kg por vía oral no produjo efectos adversos. Los signos y síntomas tóxicos tras sobre dosis de otros antibióticos betalactámicos incluyeron: náuseas, vómitos, malestar epigástrico, diarrea y convulsiones.

La hemodiálisis elimina el cefdinir, lo que podría ser útil en el caso de una reacción tóxica grave por sobredosis, especialmente si la función renal está comprometida

Interacciones:

La administración concomitante de cefdinir con 30 mL Maalox® TC suspensión reduce la tasa (C_{max}) y la extensión (AUC) de la absorción en aproximadamente un 40%. El tiempo para alcanzar la C_{max} también se prolonga por 1 hora. No hay efectos significativos sobre la farmacocinética del cefdinir si el antiácido es administrado 2 horas antes o 2 horas después de cefdinir.

Como con otros antibióticos betalactámicos, el probenecid inhibe la excreción renal de cefdinir, resultando en una duplicación aproximada en el ABC, un aumento del 54% en los niveles plasmáticos pico de cefdinir, y una prolongación 50% en el t_{1/2} de eliminación aparente.

La administración concomitante de cefdinir con suplemento de hierro terapéutico conteniendo 60 mg de hierro elemental (como FeSO₄) o vitaminas suplementadas con 10 mg de hierro elemental ocasionan la reducción de la extensión de la absorción por 80% y 31%, respectivamente. Si se requieren suplementos de hierro durante la terapia con cefdinir, este debe tomarse al menos 2 horas antes o después que el suplemento.

No se ha estudiado el efecto de los alimentos altamente fortificados con hierro elemental (principalmente cereales para el desayuno fortificados con hierro) sobre la absorción de cefdinir.

Ha habido informes de heces rojizas en los pacientes que recibieron cefdinir. En muchos casos, los pacientes también estaban recibiendo productos que contienen hierro. El color rojizo se debe a la formación de un complejo no absorbible entre cefdinir o sus productos de degradación y el hierro en el tracto gastrointestinal.

Puede ocurrir una reacción falsa positiva para cetonas en la orina con test utilizando nitroprusiato, pero no con aquellos que utilizan nitroferriicianuro. La administración de cefdinir puede dar lugar a una reacción falsa positiva para glucosa en orina utilizando Clinitest®, solución de Benedict, o la solución de Fehling. Se recomienda el uso de pruebas de glucosa basadas en reacciones enzimáticas glucosa oxidasa (como Clinistix® o Tes-Tape®). Las cefalosporinas se sabe que inducen ocasionalmente prueba de Coombs directa positiva.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Para asegurar la suspensión completa del polvo contenido en el envase de Cefdial 125 o 250, se recomienda agitar el envase con el polvo en seco para desprenderlo de las paredes, agregar agua a temperatura ambiente previamente hervida, hasta la marca indicada, tapar, agitar y luego completar con más agua hasta alcanzar nuevamente el nivel de la marca indicada en el envase. Luego de preparada la suspensión puede conservarse 10 días a temperaturas inferiores de 25 °C.

Las dosis normales en adultos son:

- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica: 300 mg vía oral cada 12 horas durante 5 a 10 días o 600 mg vía oral una vez al día durante 10 días.
- Neumonía comunitaria: 300 mg vía oral cada 12 horas durante 10 días.
- Infección de piel y partes blandas no complicada: 300 mg vía oral cada 12 horas durante 10 días.
- Sinusitis maxilar aguda: 300 mg vía oral cada 12 horas o 600 mg vía oral cada 24 horas durante 10 días.
- Faringitis, Amigdalitis: 300 mg vía oral cada 12 horas durante 5 a 10 días o 600 mg vía oral cada 24 horas durante 10 días.

Las dosis normales en niños son:

- Otitis media aguda (niños de 6 meses a 12 años): 7 mg/kg vía oral cada 12 horas durante 5 a 10 días o 14 mg/kg vía oral una vez al día durante 10 días; máximo 600 mg/día.

- Exacerbación aguda de bronquitis crónica (niños de 13 años en adelante): 300 mg vía oral cada 12 horas durante 5 a 10 días o 600 mg vía oral una vez al día durante 10 días.
- Neumonía comunitaria (niños de 13 años en adelante): 300 mg vía oral cada 12 horas durante 10 días.
- Infección de piel y partes blandas no complicada (niños de 6 meses a 12 años): 7 mg/kg vía oral cada 12 horas durante 10 días; máximo 600 mg/día.
- Infección de piel y partes blandas no complicada (niños de 13 años en adelante): 300 mg vía oral cada 12 horas durante 10 días.
- Sinusitis maxilar aguda (6 meses en adelante): 7 mg/kg vía oral cada 12 horas durante 10 días o 14 mg/kg vía oral una vez al día durante 10 días; máximo 600 mg/día.
- Sinusitis maxilar aguda (niños de 13 años en adelante): 300 mg vía oral cada 12 horas o 600 mg vía oral cada 24 horas durante 10 días.
- Faringitis, amigdalitis (niños de 6 meses a 12 años): 7 mg/kg vía oral cada 12 horas durante 5 a 10 días o 14 mg/kg vía oral cada 24 horas durante 10 días; máximo 600 mg/día.
- Faringitis, amigdalitis (niños de 13 años en adelante): 300 mg vía oral cada 12 horas durante 5 a 10 días o 600 mg vía oral cada 24 horas durante 10 días.

Uso en poblaciones especiales

En caso de insuficiencia renal y aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min se recomienda utilizar 300 mg de Cefidial una vez al día. En niños con insuficiencia renal y aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min se recomienda utilizar 7 mg/kg una vez al día con un máximo de 300 mg/día. Si se encuentra en hemodiálisis utilizar 300 mg o 7 mg/kg una vez al día y la misma dosis extra al finalizar cada sesión de hemodiálisis.

No deben tomarse precauciones especiales en caso de insuficiencia hepática o en ancianos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.1.1.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.

3.1.1.2 RYDAPT® 25 mg CÁPSULAS BLANDAS

Expediente : 20117428

Radicado : 2016146167
Fecha : 14/10/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada Cápsula Blanda contiene 25mg de Midostaurina

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas

Indicaciones: Rydapt está indicado:

En combinación con quimioterapia estándar de inducción y consolidación, seguida de monoterapia de mantenimiento, en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada que dan positivo en una prueba de detección de mutaciones en *FLT3*.

Contraindicaciones: Rydapt está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la midostaurina o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Neutropenia / infecciones

Se ha descrito neutropenia en pacientes que recibían Rydapt en monoterapia o combinado con quimioterapia. Es necesario controlar periódicamente el número de leucocitos, especialmente al inicio del tratamiento.

En los pacientes que presenten signos de neutropenia severa sin causa aparente se deberá interrumpir el tratamiento con Rydapt hasta que el RAN sea igual o superior a $1 \times 10^9/l$, en los pacientes con LMA, o igual o superior a $1,5 \times 10^9/l$, en los pacientes con MS avanzada, como se recomienda en las Tablas 1 y 2. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con Rydapt cuando el paciente presente una neutropenia severa recurrente o prolongada que suscite sospechas de guardar relación con Rydapt.

Cualquier infección activa grave debe estar bajo control antes de iniciar la monoterapia con Rydapt. Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de infección en el paciente y, si se diagnostica una infección, deberá instituirse un tratamiento adecuado de inmediato, que puede incluir, si procede, la suspensión definitiva del tratamiento con Rydapt.

Disfunción cardíaca

En los estudios sobre MS avanzada con Rydapt se registraron casos de disfunción cardíaca, como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), algunos mortales, así como disminuciones pasajeras de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). Aunque se registraron casos mortales de insuficiencia cardíaca en tales estudios, en el estudio aleatorizado sobre LMA no se observaron diferencias en la disfunción de la FEVI o la ICC entre el grupo tratado con Rydapt más quimioterapia y el que recibió el placebo

más quimioterapia. En pacientes en riesgo, Rydapt debe usarse con cautela y los pacientes deben ser objeto de un seguimiento riguroso (al inicio del tratamiento y durante el mismo).

Toxicidad pulmonar

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis, algunos mortales, en pacientes que recibieron Rydapt en monoterapia o combinado con quimioterapia. Se debe vigilar la aparición de síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o de neumonitis en los pacientes, debiéndose suspender definitivamente el tratamiento con Rydapt si tales síntomas son de grado ≥ 3 (según los NCI - CTCAE).

Toxicidad embriofetal y lactancia

Los resultados de los estudios con animales indican que Rydapt puede ser dañino para el feto cuando se administra a mujeres gestantes. La administración de midostaurina a ratas y conejas preñadas durante el período de la organogénesis resultó tóxica para el embrión o feto. Se debe advertir a las gestantes del riesgo para el feto; es necesario aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

Como no puede descartarse que RYDAPT cause efectos adversos graves en los lactantes, se debe aconsejar a las madres lactantes que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

Reacciones adversas: LMA - Resumen del perfil toxicológico

La evaluación de la seguridad de Rydapt (en dosis de 50 mg dos veces al día) en pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en *FLT3* se basa en un estudio de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Un total de 717 pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Rydapt o placebo de forma secuencial (del día 8 al día 21) en combinación con una terapia de inducción estándar con daunorubicina (60 mg/m² del día 1 al día 3) + citarabina (200 mg/m² del día 1 al día 7) y una terapia de consolidación con una dosis elevada de citarabina (3 g/m² los días 1, 3 y 5) y, luego, un tratamiento de mantenimiento continuo con Rydapt o placebo según la asignación inicial hasta un máximo de 12 ciclos (de 28 días cada uno). La duración mediana general de la exposición fue de 42 días (rango: 2 a 576 días) en los pacientes del grupo de RYDAPT más quimioterapia estándar, y de 34 días (rango: 1 a 465 días) en los pacientes del grupo del placebo más quimioterapia estándar. En los 206 pacientes que ingresaron en la fase de mantenimiento (120 en el grupo de RYDAPT y 85 en el del placebo), la duración mediana de la exposición fue de 11 meses (rango: 16 a 520 días).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 30\%$) en el grupo de RYDAPT más quimioterapia estándar fueron la neutropenia febril, las náuseas, la dermatitis exfoliativa, los vómitos, la cefalea, las petequias y la pirexia (fiebre). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) fueron la neutropenia febril, la linfopenia, la infección relacionada con un dispositivo médico, la dermatitis exfoliativa y las náuseas.

Se registraron reacciones adversas graves en el 46,3% de los pacientes del grupo de Rydapt más quimioterapia estándar y en el 51,8% de los pacientes del grupo del placebo más quimioterapia estándar. La reacción adversa grave más frecuente en los pacientes del grupo de Rydapt más quimioterapia estándar fue la neutropenia febril (15,7%), que se manifestó con una frecuencia similar en el grupo del placebo (15,8%).

Se suspendió definitivamente el tratamiento debido a un evento adverso en el 8,3% de los pacientes del grupo de Rydapt y en el 5,3% de los pacientes del grupo del placebo. El evento adverso de grado 3 o 4 más frecuente que condujo a la retirada del tratamiento en el grupo de RYDAPT fue la dermatitis exfoliativa (1,2%).

Fallecieron el 4,3% de los pacientes que recibieron Rydapt más quimioterapia estándar y el 6,3% de los pacientes tratados con placebo más quimioterapia estándar. La causa de muerte más frecuente en el grupo de Rydapt más quimioterapia estándar fue la sepsis (1,2%), que se manifestó con una frecuencia similar en el grupo del placebo (1,8%).

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos sobre LMA

La Tabla 3 recoge las categorías de frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en *FLT3* del estudio de fase III. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase se han clasificado por orden decreciente de frecuencia. Además, también se proporciona la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (del CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La Tabla 4 presenta las anomalías de laboratorio importantes del mismo estudio de fase III registradas en pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en *FLT3*.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en el estudio clínico de LMA

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, $n = 229^1$ %	Placebo + quimio, $n = 226^1$ %	RYDAPT + quimio, $n = 344^1$ %	Placebo + quimio, $n = 335^1$ %	

Infecciones e infestaciones

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 ¹ %	Placebo + quimio, n = 226 ¹ %	RYDAPT + quimio, n = 344 ¹ %	Placebo + quimio, n = 335 ¹ %	
Infección relacionada con un dispositivo médico	24	17,3	16,2	10,1	Muy frecuente
Infección de las vías respiratorias altas	5,2	3,1	0,6	0,9	Frecuente
Sepsis neutropénica	0,9	0,4	3,5	0,3	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia febril	83,4	80,5	83,2	83,3	Muy frecuente
Petequia	35,8	27	1,2	0,6	Muy frecuente
Linfopenia ²	16,6	18,6	19,7	22,7	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad	15,7	14,2	0,6	1,2	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperuricemia	8,3	6,2	0,6	0,6	Frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	12,2	8	0	0,3	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	45,9	38,1	2,6	3	Muy frecuente
Síncope	5,2	4,9	4,6	3	Frecuente
Temblor	3,9	1,8	0	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Edema palpebral	3,1	0,4	0	0	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Hipotensión	14,4	15	5,5	3	Muy frecuente
Taquicardia sinusal	9,6	8	1,2	0	Frecuente
Hipertensión	7,9	5,8	2,3	1,2	Frecuente
Derrame pericárdico	3,5	1,3	0,6	0	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino					
Epistaxis	27,5	23,5	2,6	0,6	Muy frecuente
Dolor laríngeo	11,8	9,7	0,6	0,9	Muy frecuente

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 ¹ %	Placebo + quimio, n = 226 ¹ %	RYDAPT + quimio, n = 344 ¹ %	Placebo + quimio, n = 335 ¹ %	
Disnea	10,9	12,4	5,5	4,2	Muy frecuente
Derrame pleural	5,7	3,5	1,2	0,9	Frecuente
Rinofaringitis	8,7	6,6	0	0	Frecuente
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	2,2	0,4	2,3	0,9	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	83,4	70,4	5,8	10,1	Muy frecuente
Vómitos	60,3	52,7	2,9	4,5	Muy frecuente
Estomatitis	21,8	14,2	3,5	2,7	Muy frecuente
Dolor en la parte superior del abdomen	16,6	14,6	0	0,3	Muy frecuente
Hemorroides	15,3	10,6	1,4	0	Muy frecuente
Malestar anorrectal	7	4	0,9	0	Frecuente
Malestar abdominal	3,5	0,9	0	0	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Dermatitis exfoliativa	61,6	60,6	13,6	7,8	Muy frecuente
Hiperhidrosis	14,4	8	0	0	Muy frecuente
Piel seca	7	5,3	0	0	Frecuente
Queratitis	6,6	4,9	0,3	0,6	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor de espalda	21,8	15,5	1,4	0,6	Muy frecuente
Artralgia	14	8	0,3	0,3	Muy frecuente
Dolor óseo	9,6	9,7	1,4	0,3	Frecuente
Dolor en una extremidad	9,6	8,8	1,4	0,4	Frecuente
Dolor de cuello	7,9	4	0,6	0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Pirexia (fiebre)	34,5	35,4	2,9	2,7	Muy frecuente

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 ¹ %	Placebo + quimio, n = 226 ¹ %	RYDAPT + quimio, n = 344 ¹ %	Placebo + quimio, n = 335 ¹ %	
Trombosis relacionada con catéter	3,5	1,3	2	1,8	Frecuente
Exploraciones complementarias					
Hiperglucemia	20,1	16,8	7	5,4	Muy frecuente
Prolongación del tiempo activado de tromboplastina parcial	12,7	8,4	2,6	1,8	Muy frecuente
Aumento de peso	6,6	3,1	0,9	0,3	Frecuente

¹En los centros de los estudios de América del Norte se recopilaban todos los grados de 13 eventos adversos previamente especificados. Para el resto de los eventos adversos solo se recopilaban los grados 3 y 4.

²Se observó una mayor frecuencia con RYDAPT durante la fase de mantenimiento, véase el epígrafe «Perfil toxicológico durante la fase de mantenimiento» un poco más adelante.

Tabla 4 Porcentaje de pacientes con anomalías de laboratorio importantes de grado 3 o 4

Anomalía de laboratorio importante	RYDAPT 50 mg dos veces al día (n = 345) Grado 3 o 4 %	Placebo (n = 335) Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia (basada en todos los grados)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	84	85,1	Muy frecuente
Disminución de la hemoglobina	77,4	77,6	Muy frecuente
Aumento de la aspartato-transaminasa (AST)	6,6	7,2	Muy frecuente
Aumento de la alanina-transaminasa (ALT)	19,7	15,8	Muy frecuente
Hipercalcemia	0,6	0,3	Frecuente
Hipopotasemia	13,9	14,3	Muy frecuente
Hipernatremia	1,2	1,8	Muy frecuente

Perfil toxicológico durante la fase de mantenimiento

Aunque la Tabla 3 proporciona la incidencia de las reacciones adversas registradas durante todo el estudio, cuando se evaluó de forma separada la fase de mantenimiento (con Rydapt en monoterapia o el placebo) se observó una diferencia en el tipo y la

severidad de las reacciones adversas. Además, la incidencia global de reacciones adversas durante la fase de mantenimiento fue por lo general menor. Las reacciones adversas que durante la fase de mantenimiento presentaban una diferencia $\geq 5\%$ entre el grupo de Rydapt y el del placebo fueron las náuseas (46,4% frente a 17,9%), la hiperglucemia (20,2% frente a 12,5%), los vómitos (19% frente a 5,4%) y la linfopenia (16,7% frente a 8,9%).

La mayoría de las anomalías hemáticas notificadas tuvieron lugar durante la fase de inducción y consolidación, cuando los pacientes recibieron Rydapt o el placebo en combinación con quimioterapia. Las anomalías hemáticas de grado 3 o 4 más frecuentes registradas en los pacientes con Rydapt durante la fase de mantenimiento fueron la disminución del recuento absoluto de neutrófilos (20,8% frente a 18,9%) y la leucopenia (7,5% frente a 5,9%).

En términos generales puede decirse que las reacciones adversas notificadas durante la fase de mantenimiento fueron de intensidad leve o moderada y dieron lugar a muy pocas retiradas (0,8% en el grupo de Rydapt frente al 1,2% en el grupo del placebo).

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Trastornos gastrointestinales

Se han registrado náuseas y vómitos leves en pacientes con LMA durante la fase de mantenimiento; estos casos se resolvieron satisfactoriamente con un antiemético profiláctico de apoyo y solo en dos pacientes, uno de cada grupo terapéutico, llevaron a retirar el tratamiento.

Interacciones:

La midostaurina es metabolizada extensamente en el hígado a través de la isoforma CYP3A4 que es inducida o inhibida por un cierto número de medicamentos concomitantes. Por otro lado, datos *in vitro* indican que la midostaurina y sus metabolitos pueden inhibir o inducir las enzimas del citocromo P450 (CYP). Por consiguiente, RYDAPT puede ser tanto el blanco como el responsable de interacciones farmacológicas *in vivo*.

Efecto de otros medicamentos sobre Rydapt

Los fármacos o sustancias que afectan la actividad de la CYP3A4 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de midostaurina y, por lo tanto, la seguridad y la eficacia de Rydapt.

Inhibidores potentes de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 pueden aumentar la concentración sanguínea de midostaurina. En un estudio de 36 sujetos sanos, cuando se administró ketoconazol (un

inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado estacionario con una sola dosis de RYDAPT se observó un aumento significativo de la exposición a la midostaurina (la $C_{m\acute{a}x}$ fue 1,8 veces mayor y el $AUC_{0-\infty}$, diez veces mayor), mientras que las concentraciones máximas de los metabolitos activos, CGP62221 y CGP52421, se redujeron a la mitad. Otro estudio en el que se evaluaron múltiples administraciones de 50 mg de midostaurina dos veces al día con itraconazol (otro inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado estacionario en un subgrupo de pacientes ($n = 7$) reveló que la exposición a la midostaurina ($C_{m\acute{i}n}$) en el estado estacionario se multiplicaba solo por 2,09. Durante la fase de inducción del estudio de LMA, hasta el 62% de los pacientes recibieron midostaurina con inhibidores potentes de la CYP3A4. La administración de RYDAPT con inhibidores de la CYP3A4 multiplicó por 1,44 la exposición a la midostaurina ($C_{m\acute{i}n}$). No se observó ningún efecto en CGP62221 ni en CGP52421. Dada la naturaleza cronodependiente de la farmacocinética de la midostaurina, la interacción entre los inhibidores potentes de la CYP3A4 y la exposición a la midostaurina reviste escaso interés clínico. Se debe aconsejar precaución cuando la midostaurina se administre simultáneamente con medicamentos que sean inhibidores potentes de la CYP3A4, como los antifúngicos (p. ej., ketoconazol), algunos antivíricos (p. ej., ritonavir), los antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina) y la nefazodona. Se debe pensar en la posibilidad de utilizar otros medicamentos que no inhiban con potencia la actividad de la CYP3A4. Cuando no existan opciones terapéuticas satisfactorias deberá efectuarse un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de signos de toxicidad.

Inductores potentes de la CYP3A4

Los inductores potentes de la CYP3A4 pueden disminuir la concentración de midostaurina en la sangre. En un estudio en sujetos sanos, la administración de un inductor potente de la CYP3A4, la rifampicina (600 mg al día), en el estado estacionario con una sola dosis de midostaurina disminuyó la $C_{\text{máx}}$ de midostaurina en un 73% y el $AUC_{0-\infty}$ en un 96%, respectivamente. Algo similar se observó con ambos metabolitos, CGP62221 y CGP52421. Se debe evitar el uso simultáneo de RYDAPT con inductores potentes de la CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, rifampicina, hierba de san Juan).

Efecto de RYDAPT sobre otros medicamentos

La farmacocinética del midazolam (un sustrato sensible de la CYP3A4) permaneció inalterada al cabo de cuatro días de administración de midostaurina a sujetos sanos. Aunque el midazolam se administró únicamente durante el período de exposición máxima a la midostaurina, los datos dan a entender que la midostaurina no es un inductor potente de la CYP3A4

Según los resultados de la inhibición *in vitro*, los medicamentos de estrecho margen terapéutico que son sustratos de las isoformas CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o de la proteína de transporte OATP1B1 deben usarse con precaución cuando se administren con midostaurina, y podrían requerir ajustes posológicos para mantener una exposición óptima.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

RYDAPT puede causar daños al feto cuando se administra a una gestante.

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres gestantes. Los estudios de la función reproductora en ratas y conejas han revelado que la midostaurina es fetotóxica. Se ha observado un mayor número de resorciones tardías, una disminución del peso fetal y una menor osificación del esqueleto en ratas y conejos tras la exposición prenatal a concentraciones de midostaurina más de 50 veces menores que la exposición humana prevista con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, basada en el AUC. Se debe informar a las gestantes del riesgo para el feto.

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embrionario fetal en ratas y conejas, las hembras preñadas recibieron dosis orales de midostaurina de 3, 10 y 30 mg/kg/d y 2, 10 y 20 mg/kg/d, respectivamente, durante el período de la organogénesis. En las ratas se apreció un aumento del número de resorciones tardías con todas las dosis y una disminución del peso fetal y de la osificación del esqueleto con la mayor dosis de 30 mg/kg/d; no se observó toxicidad materna. En las conejas se apreció toxicidad materna con todas las dosis. Con las dosis de 10 y 20 mg/kg/d se observó mortalidad en las progenitoras, disminución del peso fetal y retraso de la osificación. Las concentraciones que provocaron toxicidad materna y fetal en ambas especies son más de 50 veces menores que las exposiciones terapéuticas humanas que se logran con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, tomando como base la comparación de los AUC de las respectivas especies.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal, se administraron a ratas dosis orales de 5, 15 y 30 mg/kg/d durante la gestación y la lactancia hasta el destete. Con la dosis de 30 mg/kg/d se observó toxicidad materna, como signos de distocia y camadas de menor tamaño. En las crías de rata (generación F1) expuestas a la dosis de 30 mg/kg/d de midostaurina se observaron disminuciones del peso corporal y un retraso de la apertura ocular y la ontogenia del reflejo de sobresalto acústico. La exposición sistémica materna con la dosis de 30 mg/kg (basada en el AUC) fue más de 200 veces menor que la exposición terapéutica humana que se alcanza con las dosis de 50 y 100 mg dos veces al día.

Lactancia

No se sabe si la midostaurina o sus metabolitos activos pasan a la leche humana. No existen datos acerca de los efectos de Rydapt en los niños lactantes o sobre la producción de leche. Los estudios indican que la midostaurina administrada por vía oral y sus metabolitos activos pasan a la leche de las ratas lactantes. Puesto que muchos fármacos se excretan en la leche humana y dada la posibilidad de que ocurran reacciones

adversas graves en los lactantes a causa de Rydapt, es necesario advertir a la madre lactante del riesgo para el niño e interrumpir la lactancia durante el tratamiento con RYDAPT y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Prueba del embarazo

Se recomienda que las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear se hagan una prueba del embarazo antes de comenzar el tratamiento con Rydapt.

Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear que los estudios con animales revelan que Rydapt puede ser perjudicial para el feto en desarrollo. Las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear deben usar un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazo inferior al 1%) mientras estén tomando Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haber finalizado el tratamiento con Rydapt.

Los varones sexualmente activos que tomen Rydapt deben usar un preservativo durante el coito con mujeres fértiles o embarazadas y hasta por lo menos 4 meses después de haber finalizado el tratamiento con Rydapt para evitar el embarazo o el daño embriofetal.

Esterilidad

Rydapt puede menoscabar la fecundidad en el ser humano. La administración oral de midostaurina en dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/d se asoció a toxicidad para la función reproductora en ratas machos y hembras (con la dosis de 60 mg/kg/d). En los machos, se observaron degeneración y atrofia testicular, alteraciones de la motilidad de los espermatozoides y una disminución del número de espermatozoides y del peso de los órganos genitales. En las hembras que recibieron 60 mg/kg/d se apreció un mayor número de resorciones y un menor número de embarazos, implantaciones y embriones vivos. En los perros se observó una inhibición de la espermatogénesis con dosis ≥ 3 mg/kg/d. Las concentraciones de midostaurina en las ratas con la dosis de 60 mg/kg/d y en los perros con la dosis de 3 mg/kg/d son 8 y 100 veces menores, respectivamente, que las exposiciones terapéuticas humanas que se alcanzan con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, basadas en el AUC.

Sobredosis

Se han comunicado muy pocos casos de sobredosis en seres humanos. Se han administrado dosis únicas de hasta 600 mg con una tolerabilidad aguda aceptable. En todos los casos de sobredosis deben tomarse medidas generales de apoyo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Rydapt debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Posología

Población destinataria

Dosis recomendada en la LMA

La dosis recomendada de Rydapt es de 50 mg dos veces al día. Rydapt se administra del día 8 al día 21 de cada ciclo de quimioterapia de inducción y consolidación y luego dos veces al día como monoterapia de mantenimiento durante 12 meses.

Modificaciones de la dosis

Modificaciones de la dosis en la LMA

Las recomendaciones para modificar la dosis de Rydapt en pacientes con LMA se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla -1 Recomendaciones para interrumpir, reducir o suspender definitivamente la dosis de Rydapt en pacientes con LMA

Criterios	Administración de RYDAPT
En la fase de mantenimiento: Neutropenia de grado 4 ($RAN < 0,5 \times 10^9/l$)	Interrumpa el tratamiento con RYDAPT hasta que el RAN sea $\geq 1,0 \times 10^9/l$, luego reanúdelo en dosis de 50 mg dos veces al día. Si la neutropenia ($RAN < 1,0 \times 10^9/l$) persiste más de 2xsemanas y está presuntamente relacionada con RYDAPT, deje de administrar RYDAPT.
<i>RAN: recuento absoluto de neutrófilos.</i>	

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes con disfunción renal severa. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal terminal.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh). No se ha llevado a cabo ningún estudio en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Aún no se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Rydapt en pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Rydapt debe administrarse por vía oral, dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente. Rydapt debe tomarse con alimentos para evitar las náuseas.

Se debe administrar un tratamiento antiemético preventivo según la práctica médica local y la tolerancia del paciente.

Las cápsulas de Rydapt deben ingerirse enteras con una cantidad suficiente de agua (un vaso). No deben abrirse, triturarse ni masticarse.

En caso de olvido de una dosis, el paciente no debe compensarla, solo debe tomar la dosis prevista siguiente a la hora programada.

En caso de vómitos, el paciente no debe tomar una dosis adicional de Rydapt, sino la dosis prevista siguiente.

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.
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002.
- Inserto NPI. Fecha de Entrada en Vigor : 6 de Julio de 2016
- Declaración Sucinta v1.0. BSS. Fecha de Entrada en Vigor : 6 de Julio de 2016
- Plan de gestión del riesgo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, solicita aclarar al interesado lo siguiente:

- En el estudio fase III A2301 en el cual se aprecia que si bien hay gran diferencia en la mediana de supervivencia global (74.7 meses versus 25.6 meses) llama la atención que al hacer el análisis por sexo esta diferencia se

pierde en el grupo de mujeres, la Sala solicita mayor información que permita establecer mayor claridad al respecto.

- Explicar las aparentes inconsistencia entre la tasa de supervivencia global (50.9 % vs 43.9%) a 5 años y la mediana de supervivencia global.

Así mismo, la Sala no encuentra explícita en la información un mayor beneficio sobre la calidad de vida del paciente.

Finalmente, en cuanto al plan de gestión de riesgos, el cual fue evaluado en conjunto con el Grupo de Farmacovigilancia, se recomienda lo siguiente:

1. Allegar al grupo de farmacovigilancia el informe PBRER del producto, incluyendo el análisis de la presentación de: Hipersensibilidad, hipotensión arterial, dermatitis exfoliativa, hiperglucemia, prolongación del tiempo activado de tromboplastina parcial, elevación de la aspartato-transaminasa (AST), elevación de la alanina-transaminasa (ALT), hipopotasemia, debido a que son eventos adversos muy frecuentes observados en sus estudios y están referidos en los insertos.
2. Allegar ante el INVIMA de los Informes periódicos de seguridad (IPS) de acuerdo a la periodicidad de entrega internacional cada vez que se genere este documento, con su respectiva evaluación del riesgo.
3. Allegar ante el INVIMA actualización del plan de gestión del riesgo - PGR (RMP), cada vez que se requiera realizar un cambio de su información documental con base en la información presentada en los PBRER, análisis de la compañía y/o solicitud de la agencia sanitaria.
4. Realizar una especificación de las actividades de farmacovigilancia de rutina que se realizarán ya que no es claro dentro del documento a qué tipo de actividades se refiere.
5. De acuerdo con la información presentada considerar incluir nuevos riesgos (potenciales o reales) y sus respectivas medidas para minimizarlos, como: derrame pericárdico y hemorragia gastrointestinal.
6. Aclarar cuáles son las actividades que se van a realizar para medir la eficacia de las medidas de minimización de riesgo.

3.1.1.3 VENCLEXTA

Expediente : 20116560
Radicado : 2016137930
Fecha : 04/10/2016
Interesado : AbbVie S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10mg de Venetoclax
Cada tableta recubierta contiene 50mg de Venetoclax
Cada tableta recubierta contiene 100mg de Venetoclax

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Venclexta™ está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) con delección del 17 p que han recibido al menos una terapia anteriormente.

Contraindicaciones: El uso concomitante de venetoclax con inhibidores fuertes de la CYP3A está contraindicado al inicio y durante la fase de aumento

Precauciones y advertencias:

Síndrome de Lisis Tumoral

En pacientes con LLC previamente tratados y con alta carga tumoral ha ocurrido el síndrome de lisis tumoral, incluyendo eventos fatales cuando fueron tratados con Venetoclax.

Venetoclax puede causar reducción rápida del tumor, y por lo tanto posee un riesgo para SLT (Síndrome de Lisis Tumoral) en la fase inicial de aumento de dosis durante las primeras 5 semanas. A partir de las 6-8 horas posteriores a la primera dosis de venetoclax y en cada incremento de dosis, pueden ocurrir cambios en los electrolitos consistentes con SLT que requieren un rápido manejo.

El SLT es un cúmulo de diferentes factores incluyendo comorbilidades. Los pacientes con alta carga tumoral (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro ≥ 5 cm o un recuento absoluto de linfocitos (RAL) $\geq 25 \times 10^9/L$) están en alto riesgo de SLT cuando inicien venetoclax. La función renal disminuida (depuración de creatinina [CrCl] < 80 mL/min) adicionalmente aumenta el riesgo. Se deben evaluar los pacientes en riesgo y deben recibir la profilaxis adecuada para SLT, incluyendo hidratación y anti hiperuricémicos. Se debe monitorear la química sanguínea y manejar las anormalidades rápidamente. Interrumpir la dosificación si se requiere. Emplear más medidas intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) a medida que el riesgo total aumente.

El uso concomitante de venetoclax con inhibidores fuertes o moderados de la CYP3A aumenta la exposición de venetoclax y puede aumentar el riesgo de SLT al inicio y durante la fase de aumento.

Neutropenia

Ha ocurrido neutropenia Grado 3 o 4 en pacientes tratados con venetoclax. Se recomienda monitorear los recuentos sanguíneos completos durante el periodo de tratamiento. Se recomienda la interrupción o reducción de las dosis en neutropenia severa. Considerar medidas de soporte incluyendo antimicrobianos para cualquier signo de infección y el uso profiláctico de factores de crecimiento (p.ej., G-CSF).

Inmunización

La seguridad y eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante o posterior a la terapia con venetoclax no ha sido estudiada. No se deben administrar vacunas vivas durante el tratamiento con venetoclax y de allí en adelante hasta la recuperación de las células B.

Reacciones adversas:

Experiencia de los Estudios Clínicos

La seguridad de venetoclax se basa en datos combinados de 240 pacientes tratados con venetoclax en dos estudios de fase 2 y uno de fase 1. Para los estudios se reclutaron pacientes con LLC previamente tratados, incluyendo 160 pacientes con delección 17p y 44 pacientes en quienes había fallado un inhibidor de la vía de receptores de las células B. Los pacientes fueron tratados con monoterapia de venetoclax 400 mg una vez al día posterior a un programa de aumento de dosis.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado fueron neutropenia (incluyendo recuento de neutrófilos bajo) diarrea, náuseas, anemia (incluyendo hemoglobina baja), infecciones del tracto respiratorio superior, trombocitopenia (incluyendo recuento bajo de plaquetas) y fatiga.

Las reacciones adversas serias más frecuentemente reportadas ($\geq 2\%$) no relacionadas con la progresión de la enfermedad fueron neumonía, neutropenia febril, pirexia, anemia hemolítica autoinmune, anemia y SLT.

La interrupción debido a reacciones adversas no relacionadas con la progresión de la enfermedad ocurrió en 8.8% de los pacientes.

Se realizaron ajustes de dosis debido a reacciones adversas en 9.6% de los pacientes.

Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)

El síndrome de lisis tumoral es un riesgo importante identificado cuando se inicia venetoclax. En los estudios de búsqueda de la dosis de la fase inicial 1, los cuales

tuvieron una fase de aumento más corta (2 a 3 semanas) y dosis de inicio mayores, la incidencia de SLT fue de 12% (9/77; 4 SLT por laboratorio, 5 SLT clínicos) incluyendo 2 eventos fatales y 3 eventos de insuficiencia renal aguda, 1 requirió diálisis.

El riesgo de SLT se redujo después de la revisión del régimen de dosificación y la modificación de las medidas de profilaxis y monitoreo. En los estudios clínicos de venetoclax, los pacientes con algún ganglio linfático ≥ 10 cm o aquellos con RAL $\geq 25 \times 10^9/L$ y algún ganglio linfático ≥ 5 cm fueron hospitalizados para posibilitar hidratación más intensa y monitoreo para el primer día de dosificación a 20 mg y 50 mg durante la fase de aumento.

En 66 pacientes con LLC que iniciaron con una dosis diaria de 20 mg e incrementos a 5 semanas hasta 400 mg, la tasa de SLT fue de 6%. Todos los eventos fueron de SLT por laboratorio (anormalidades de laboratorio que cumplían ≥ 2 de los siguientes criterios en 24 horas para cada uno: potasio >6 mmol/L, ácido úrico >476 $\mu\text{mol/L}$, calcio <1.75 mmol/L, o fósforo >1.5 mmol/L; o intervención médica) y ocurrieron en pacientes que tenían un ganglio(s) linfático(s) ≥ 5 cm o RAL $\geq 25 \times 10^9/L$. En estos pacientes no se observó ningún SLT con consecuencias clínicas, tales como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o muerte repentina y/o convulsiones. Todos los pacientes tuvieron CrCl ≥ 50 mL/min.

En la siguiente tabla se presentan los resultados anormales de laboratorio emergentes del tratamiento con respecto al SLT observado en los 66 pacientes con LLC que siguieron el programa de aumento de dosis y las medidas de profilaxis del SLT.

Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento de SLT y Resultados de Laboratorio Anormales Relevantes en Pacientes con LLC

Parámetro	Todos los Grados (%) N=66	Grado ≥ 3 (%) N=66
SLT ^a por laboratorio	6	6
Hipercalcemia ^b	20	2
Hiperfosfatemia ^c	15	3
Hipocalcemia ^d	9	3
Hiperuricemia ^e	6	2
^a Resultados anormales de laboratorio que cumplen ≥ 2 de los siguientes criterios en 24 horas de cada uno: potasio >6 mmol/L, ácido úrico >476 $\mu\text{mol/L}$, calcio <1.75 mmol/L, o fósforo >1.5 mmol/L; o intervención médica. ^b Hipercalcemia/ potasio sanguíneo bajo. ^c Hiperfosfatemia/ fósforo sanguíneo alto. ^d Hipocalcemia/ calcio sanguíneo bajo. ^e Hiperuricemia/ ácido úrico sanguíneo aumentado.		

En la siguiente tabla se resumen las frecuencias de reacciones adversas al medicamento (RAM) reportadas con venetoclax solo. Las reacciones adversas se listan abajo usando la clasificación por órganos y sistema corporal de MedDRA y la frecuencia. Las frecuencias se definen como 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 se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia se presentaron los efectos indeseables en orden decreciente de gravedad.

Reacciones Adversas al Medicamento Reportadas en Pacientes con LLC Tratados con Venetoclax

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia (Todos los Grados)	Término Preferido
Infecciones e infestaciones	Muy Común	Infección del tracto respiratorio alto
	Común	Neumonía Infección del tracto urinario
Trastornos del Sistema Linfático y sanguíneo	Muy Común	Neutropenia ^a
	Común	Neumonía febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy Común	Hiperfosfatemia ^b
	Común	Síndrome de lisis tumoral Hipercalemia ^c Hiperuricemia ^d Hipocalcemia ^e
Trastornos Gastrointestinales	Muy Común	Diarrea Vómito Nauseas Constipación
Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración	Muy Común	Fatiga
Investigaciones	Común	Creatinina sanguínea alta
^a Neutropenia/Recuento de neutrófilos bajo. ^b Hiperfosfatemia/fósforo sanguíneo alto. ^c Hipercalemia/potasio sanguíneo alto. ^d Hiperuricemia/ácido úrico sanguíneo alto. ^e Hipocalcemia/calcio sanguíneo bajo.		

Interacciones:

Efecto de Otros Medicamentos sobre Venetoclax

El Venetoclax es metabolizado principalmente por la CYP3A4.

Inhibidores de la CYP3A

La co-administración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A, P-gp y BCRP, aumentó la C_{max} de venetoclax 2.3 veces y el ABC_{∞} 6.4 veces. El uso concomitante de venetoclax con inhibidores fuertes de la CYP3A (p.ej., ketoconazol, ritonavir,

claritromicina, itraconazol, voriconazol) está contraindicado al inicio y durante la fase de aumento.

Evitar el uso concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A (p.ej., eritromicina, ciprofloxacina, diltiazem, fluconazol, verapamilo) con venetoclax al inicio y durante la fase de aumento. Considerar tratamientos alternativos. Si se debe usar un inhibidor moderado de la CYP3A, reducir al menos 2 veces las dosis de inicio y de la fase de aumento de Venetoclax. Monitorear los pacientes más cuidadosamente para signos de toxicidad con venetoclax.

Evitar los productos a base de pomelo, naranja amarga y fruta estrella durante el tratamiento con venetoclax, ya que contienen inhibidores de la CYP3A.

Para los pacientes que han finalizado la fase de aumento y que están con dosis diarias estables de venetoclax, reducir al menos dos veces la dosis de venetoclax cuando se usa concomitantemente con inhibidores moderados de la CYP3A y cuatro veces cuando se usa concomitantemente con inhibidores fuertes de la CYP3A. Reiniciar la dosis de venetoclax que se usaba antes de comenzar con el inhibidor de la CYP3A 2 a 3 días después de suspender dicho inhibidor.

Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

La coadministración de una dosis única de rifampicina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, aumentó la C_{max} de venetoclax en 106% y el ABC_{∞} en 78%. No se recomiendan ajustes de dosis en combinación con inhibidores de OATP1B1/1B3 o P-gp. Monitorear los pacientes más cuidadosamente para toxicidad de venetoclax.

Inductores de la CYP3A

La coadministración de una dosis diaria de rifampicina, un inductor fuerte de la CYP3A, disminuyó la C_{max} de venetoclax en 42% y el ABC_{∞} en 71%. Evitar el uso concomitante de venetoclax con inductores fuertes de la CYP3A (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de san juan) o inductores moderados de la CYP3A (p.ej., bosentan, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina). Considerar tratamientos alternativos con menos inducción de la CYP3A.

Efectos de Venetoclax Sobre Otros Medicamentos

Warfarina

En un estudio de interacción entre medicamentos en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de venetoclax con warfarina produjo un incremento de 18% a 28% en la C_{max} y en el ABC_{∞} de la warfarina-R y warfarina-S. Debido a que la warfarina no fue dosificada para estado estacionario, se recomienda que se monitoree cuidadosamente el índice normalizado internacional (INR) en los pacientes que reciben warfarina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Guías de Dosificación

Venetoclax se debe tomar oralmente una vez al día hasta que se observe progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Indicar al paciente tomar Venetoclax tabletas con una comida y agua aproximadamente a la misma hora cada día, Venetoclax tabletas se debe tragar entera y no se debe masticar, triturar o partir antes de tragarla.

Régimen Recomendado de Dosificación

La dosis de inicio de venetoclax es 20 mg una vez al día por 7 días. La dosis de venetoclax se debe administrar de acuerdo a un programa de aumento (titulación de la dosis) hasta la dosis recomendada diaria de 400 mg en un período de 5 semanas como se muestra en la siguiente tabla. El programa de aumento de la dosificación de 5 semanas está diseñado para reducir gradualmente la carga tumoral (citoreducción) y disminuir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

Programa de dosificación para la Fase de Aumento

Semana	Dosis Diaria de Venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 en adelante	400 mg

Dosis Omitidas

Si el paciente omite una dosis de venetoclax y está dentro de las siguientes 8 horas en que normalmente la toma, el paciente debe tomar la dosis omitida tan pronto sea posible y reanudar el programa de dosificación diaria normal. Si un paciente omite una dosis por más de 8 horas, el paciente no debe tomar la dosis omitida y debe retomar el programa de dosificación usual el día siguiente.

Si el paciente vomita después de la dosificación, no se debe tomar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora acostumbrada.

Evaluación de Riesgo para el Síndrome de Lisis Tumoral

Venetoclax puede causar rápida reducción del tumor y por lo tanto tiene un riesgo de SLT en la fase de incremento de la dosis durante las primeras 5 semanas. Los cambios en los electrolitos, consistentes con el SLT que requieren manejo inmediato pueden suceder a partir de 6 – 8 horas después de la primera dosis de venetoclax y en cada incremento de la dosis.

El riesgo de SLT es continuo se presenta por una variedad de factores incluyendo comorbilidades. Los pacientes con alta carga tumoral (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro ≥ 5 cm o un recuento alto de linfocitos absolutos [RAL $\geq 25 \times 10^9/L$]) están en alto riesgo de SLT cuando inicien venetoclax. La función renal disminuida (depuración de creatinina [CrCl] < 80 mL/min) adicionalmente aumenta el riesgo. El riesgo puede disminuir a medida que disminuye la carga tumoral con el tratamiento con Venetoclax.

Realizar evaluaciones de carga tumoral, incluyendo evaluaciones radiográficas (p. ej. Tomografías computarizadas). Hacer análisis de química sanguínea (creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo y calcio) en todos los pacientes y corregir las anomalías preexistentes antes de la iniciación del tratamiento con venetoclax.

Profilaxis para el Síndrome de Lisis Tumoral

Seguir las medidas de profilaxis listadas abajo. Emplear medidas más intensas (incluida la hospitalización) a medida que el riesgo total aumenta;

- **Hidratación:** Asegurar una adecuada hidratación antes de iniciar la terapia con venetoclax y a través de la fase de aumento, especialmente el primer día de cada aumento de dosis. Administrar líquidos intravenosos como se indica, con base en el riesgo total de SLT o en aquellos que no pueden mantener una adecuada hidratación oral.
- **Agentes anti hiperuricémicos:** Administrar agentes reductores del ácido úrico (p.ej., alopurinol) a los pacientes con niveles de ácido úrico elevados o en riesgo de SLT. Empezar 2-3 días antes de la iniciación de venetoclax; considerar continuar en la fase de aumento.
- **Exámenes de laboratorio:**
 - **Pre-dosis:** Para todos los pacientes, hacer pruebas de química sanguínea antes de iniciar venetoclax para evaluar la función renal y corregir las anomalías preexistentes. Volver a hacer pruebas de química sanguínea antes de iniciar cada aumento de dosis subsecuente de venetoclax.
 - **Post-dosis:** Para los pacientes con riesgo de SLT, monitorear la química sanguínea a las 6-8 horas y a las 24 horas después de iniciar venetoclax. Corregir pronto las anomalías electrolíticas. No administrar la siguiente dosis hasta que se hayan evaluado los resultados de la química sanguínea de las últimas 24 horas. Seguir el mismo programa de monitoreo cuando inicie cada aumento subsecuente de dosis.
- **Hospitalización:** Con base en la evaluación médica, algunos pacientes, en especial aquellos con gran riesgo de SLT, pueden requerir hospitalización el día de la primera dosis de venetoclax para profilaxis más intensa y monitoreo en las primeras 24 horas. Considerar la hospitalización para las dosis de aumento subsiguientes, con base en el análisis de riesgo.

Modificación De la Dosis con base en la Toxicidad

Se puede requerir suspender o reducir la dosis. Para los pacientes que hayan suspendido la dosis por más de 1 semana durante las primeras 5 semanas de la fase de aumento o más de 2 semanas en la dosis diaria de 400 mg, se debe re evaluar el riesgo de SLT para determinar si es necesaria la reiniciación con una dosis reducida. (p.ej., todos o algunos niveles del programa de aumento).

Modificación de la Dosis para el Síndrome de Lisis Tumoral

Si un paciente tiene cambios en la química sanguínea que sugieran la presencia de SLT, suspenda la dosis de venetoclax del día siguiente. Si se normaliza dentro de las 24 – 48 horas de la última dosis, retomar el tratamiento con venetoclax a la misma dosis.

Para eventos clínicos del SLT o cambios en la química sanguínea que requieran más de 48 horas para su resolución, retomar el tratamiento con una dosis reducida. Cuando se reanude el tratamiento con venetoclax después de una interrupción debida al SLT, seguir las instrucciones para profilaxis para el síndrome de lisis tumoral.

Modificación de la dosis por otros tipos de toxicidad

Suspender el tratamiento con venetoclax para cualquier grado no-hematológico 3 o 4, neutropenia grado 3 o 4 con infección o fiebre, o toxicidad hematológica grado 4, excepto linfopenia. Para reducir los riesgos de infección asociados con neutropenia, factor estimulador de los granulocitos (G-CSF) puede ser administrado con venetoclax si está clínicamente indicado. Una vez la toxicidad se lleve a grado 1 o al nivel de la línea base, se puede retomar la terapia con venetoclax a la misma dosis.

Si la toxicidad vuelve a suceder y para cualquier aparición subsecuente, seguir las guías de reducción de dosis cuando se reinicie el tratamiento con venetoclax después de su resolución. Puede hacerse una mayor reducción de dosis a discreción del médico.

Para pacientes que requieren reducciones de dosis menores de 100 mg por más de 2 semanas, considerar interrumpir el tratamiento con venetoclax.

Modificación de la Dosis por Toxicidad Durante el tratamiento con Venetoclax

Dosis en la Interrupción, mg	Dosis de Reinicio, mg ^a
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^a Continuar la dosis reducida por 1 semana antes de aumentar la dosis.

Modificaciones de la Dosis por Uso con inhibidores de la CYP3A

El uso concomitante de venetoclax con inhibidores fuertes o moderados de la CYP3A aumenta la exposición de venetoclax y puede aumentar el riesgo de SLT en la iniciación y durante la fase de aumento. El uso concomitante de venetoclax con inhibidores fuertes de la CYP3A está contraindicado en la iniciación y durante la fase de aumento.

Evitar el uso concomitante de venetoclax con inhibidores moderados de la CYP3A en la iniciación y durante la fase de aumento. Considerar tratamientos alternativos. Si se debe usar un inhibidor moderado de la CYP3A, reducir al menos dos veces las dosis de inicio y de aumento de venetoclax. Monitorear a los pacientes más cuidadosamente para signos de toxicidad.

Para los pacientes que han finalizado la fase de aumento y que están con una dosis diaria estable de venetoclax, reducir al menos dos veces la dosis de venetoclax cuando se use concomitantemente con inhibidores moderados de la CYP3A y cuatro veces cuando se use concomitantemente con inhibidores fuertes de la CYP3A. Monitorear a los pacientes más cuidadosamente para signos de toxicidad. Reanudar la dosis de venetoclax que se usó antes de comenzar con el inhibidor de la CYP3A, 2 a 3 días después de suspender dicho inhibidor.

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 los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva entidad química
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002
- Inserto versión CCDS 04961115; Noviembre 2015
- Información para prescribir Versión CCDS 04961115; Noviembre 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera, que el interesado debe allegar los resultados finales de los estudios en curso (M13-982), que permitan dilucidar aspectos de desenlace tales como supervivencia libre de progresión y supervivencia global; e incluir los resultados de los estudios de calidad de vida (M15-889).

Adicionalmente, en cuanto al plan de gestión de riesgos, el cual fue evaluado en conjunto con el Grupo de Farmacovigilancia, se recomienda lo siguiente:

1. Allegar al grupo de farmacovigilancia el informe PBRER del producto, incluyendo el análisis de la presentación de Pancreatitis, Ileus, Colitis, linfadenopatía, insuficiencia renal, hipotensión, deshidratación y eventos neoplásicos. Lo anterior debido a lo registrado en el Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report 11 April 2016 through 10 July 2016.
2. Allegar ante el INVIMA de los Informes periódicos de seguridad (IPS) de acuerdo a la periodicidad de entrega internacional cada vez que se genere este documento, con su respectiva evaluación del riesgo.
3. Allegar ante el INVIMA actualización del plan de gestión del riesgo - PGR (RMP), cada vez que se requiera realizar un cambio de su información documental con base en la información presentada en los PBRER, análisis de la compañía y/o solicitud de la agencia sanitaria.
4. Especificar cuales son las actividades de farmacovigilancia de rutina que se realizarán ya que no es claro dentro del documento a qué tipo de actividades se refiere y que las mismas se vean reflejadas en la totalidad de la documentación.
5. De acuerdo con la información presentada considerar incluir nuevos riesgos (potenciales o reales) y sus respectivas medidas para minimizarlos, tales como los referenciados en el numeral 1.

3.1.1.4. APREMILAST

Expediente : 20115484
 Radicado : 2016135731
 Fecha : 26/09/2016
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene apremilast 10mg de liberación prolongada
 Cada tableta recubierta contiene apremilast 20mg de liberación prolongada
 Cada tableta recubierta contiene apremilast 30mg de liberación prolongada

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Artritis psoriática activa y en placas de psoriasis moderada a severa que son candidatos a fototerapia o terapia sistémica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a Apremilast o cualquier componente del producto.

Precauciones y advertencias:

No se recomienda la coadministración con inductores potentes del citocromo P450.

Se ha informado depresión durante la terapia con apremilast; se aumenta el riesgo con antecedentes de depresión, tendencias suicidas, o ambos; se considera la interrupción si se presentan síntomas.

Sopesar cuidadosamente los riesgos vs beneficios antes de prescribir a pacientes con antecedentes de depresión o pensamientos suicidas. Aconsejar a los pacientes, cuidadores y familias comunicarse con el médico si se produce depresión nueva o que empeora, pensamientos suicidas, o cambios de humor.

Se requiere una reducción de la dosis en insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimada de 0 a 30 ml / min en la ecuación de Cockcroft- Gault).

Se ha documentado pérdida de peso clínicamente significativa; se recomienda control y la suspensión del tratamiento puede ser necesario.

Reacciones adversas:

Efectos metabólicos / endocrinos: Pérdida de peso.

Efectos gastrointestinales: Dolor abdominal, disminución del apetito, diarrea, aumento de la frecuencia de la defecación, indigestión, náuseas, dolor abdominal superior.

Efectos musculoesqueléticos: Dolor de espalda.

Efectos neurológicos: Dolor de cabeza, insomnio, migraña.

Efectos psiquiátricos: Depresión.

Efectos respiratorios: Nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, fatiga

Interacciones:

Medicamentos, inductores de CYP3A4, que disminuyen la exposición a Apremilast y no se recomienda su coadministración: Carbamazepina, Rifampicina, Enzalutamida, Fosfenitoina, Mitotane, Fenobarbital, Fenitoina, Primidona, Rifabutin, Rifapentina, Hierba de San Juan

Vía de administración: Oral.

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo Etario: Hombres y Mujeres, mayores de 18 años.

Placas de Psoriasis Moderada a Severa que son candidatos a fototerapia o terapia sistémica

Iniciar titulación por 5 días. Día 1, 10 mg oral en la mañana; Día 2, 10 mg oral dos veces al día; día 3, 10 mg en la mañana, 20 mg en la mañana en la noche; Día 4, 20 mg oral

dos veces al día; Día 5, 20 mg en la mañana, 30 mg en la noche. No masticar, no partir ni aplastar.

Mantenimiento: Día 6 y posteriormente, 30 mg oral dos veces al día; No masticar, no partir ni aplastar.

Artritis Psoriática Activa

Iniciar titulación por 5 días. Día 1, 10 mg oral en la mañana; Día 2, 10 mg oral dos veces al día; día 3, 10 mg en la mañana, 20 mg en la mañana en la noche; Día 4, 20 mg oral dos veces al día; Día 5, 20 mg en la mañana, 30 mg en la noche. No masticar, no partir ni aplastar.

Mantenimiento: Día 6 y posteriormente, 30 mg oral dos veces al día; No masticar, no partir ni aplastar.

Insuficiencia Renal Leve (CrCl estimado de 60 a 89 mL/min por la ecuación de Cockcroft-Gault): No se necesita ajuste de dosis.

Insuficiencia Renal Moderada (CrCl estimado de 30 a 59 mL/min por la ecuación de Cockcroft-Gault): No se necesita ajuste de dosis.

Insuficiencia Renal Severa (CrCl estimado menor de 30 mL/min por la ecuación de Cockcroft-Gault): Iniciar 10 mg oral una vez al día por 3 días, titular posteriormente a 20 mg oral una vez al día en los días 4 y 5, y luego 30 mg oral una vez al día desde el día 6. Insuficiencia Hepática: No se requiere ajuste de dosis.

Pediatría: La seguridad y eficacia de Apremilast no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

Apremilast se puede administrar con o sin comidas.

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 los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Información para prescribir allegada mediante radicado de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, tratándose de un producto nuevo, el interesado debe allegar la información

preclínica completa para el principio activo apremilast, incluyendo toxicidad aguda, subaguda y crónica, teratogenicidad, carcinogenicidad, mutagenicidad, entre otros; y estudios clínicos comparativos con tratamientos de demostrada eficacia para las mismas indicaciones que permitan establecer la real eficacia y seguridad del producto, puesto que los estudios allegados fueron realizados con placebo.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar un estudio de bioequivalencia in vivo comparado con el producto Otezla, innovador de la molécula apremilast.

Por último, teniendo en cuenta el concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3, la Sala considera que se debe allegar plan de gestión de riesgos para el producto referenciado.

3.1.1.5. GLUCARE®

Expediente : 20106807
Radicado : 2016032507 / 2016147682
Fecha : 19/10/2016
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.
Fabricante : Athena Drug Delivery Solutions PVT LTD.

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

Forma farmacéutica: Tabletas de desintegración oral

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

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

Hígado:

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

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

Sistema nervioso central:

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

Esto ocurre principalmente en pacientes adultos mayores, en quienes las micro/macro angiopatías ya se han establecido. Incremento en las alteraciones circulatorias (micro o macro), resultan en la reducción reversible transitoria del volumen del fluido circulatorio, que pueden ser las responsables de este efecto adverso, el cual a su vez es mediado por un movimiento del fluido intra-vascular a gastrointestinal, causado por la presencia de oligosacáridos no digeridos.

Interacciones:

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

Medicamentos antidiabéticos e insulina:

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

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

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

Del mismo modo, voglibosa debe utilizarse con precaución en su uso concomitante con

medicamentos antidiabéticos y medicamentos que disminuyen la acción hipoglicemiante de medicamentos antidiabéticos como la epinefrina, hormonas tiroideas y hormonas adrenocorticales.

Dosificación y Grupo Etario:

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009821 emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.1.2., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de 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 2016, numeral 3.1.1.2., 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 de desintegración oral contiene voglibosa 0.2 mg, voglibosa 0.3 mg

Forma farmacéutica: Tabletas de desintegración oral

Indicaciones: Diabetes mellitus tipo 2, cuando sólo dieta y/o ejercicio y metformina o medicamentos hipoglicemiantes orales, o preparaciones de insulina junto con la dieta y/o el ejercicio, no resultan en un control glicémico adecuado.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

1. Desordenes gastrointestinales:

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

2. Enfermedades hepáticas:

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

Precauciones:

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

Reacciones adversas:

Tracto gastrointestinal:

- La mayoría de los efectos secundarios comunes, se observan en hasta un 25% de los pacientes, e incluyen: heces blandas o diarrea, flatulencia, hinchazón, dolor o malestar abdominal, distensión abdominal y náuseas. Estos efectos secundarios son causados principalmente por carbohidratos no

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

Sin embargo, la Sala considera que el interesado debe presentar un plan de gestión del riesgo junto con el Registro Sanitario que permita hacer un seguimiento poscomercialización del producto.

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. ZEPATIER TABLETAS

Expediente : 20115062
Radciado : 2016131044 / 2016136734
Fecha : 16/09/2016 y 28/09/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Grazoprevir + 50 mg de Elbasvir

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Zepatier® está indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica (CHC por sus siglas en inglés) genotipos 1, 3, o 4 en adultos.

Contraindicaciones: Zepatier® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al elbasvir, grazoprevir, o cualquiera de sus componentes.

Zepatier® está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B) debido a la falta de experiencia sobre la seguridad y eficacia clínica en esta población de pacientes y el aumento esperado en la concentración plasmática del grazoprevir. Zepatier® está contraindicado en pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh C) debido al significativo aumento esperado en la concentración plasmática del grazoprevir y el aumento del riesgo de elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT).

Zepatier® está contraindicado con medicamentos que inhiben el polipéptido transportador de anión orgánico 1B (OATP1B), ya que se conoce o espera aumenten significativamente las concentraciones plasmáticas de grazoprevir tales como atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, o ciclosporina, debido al aumento del riesgo de elevaciones de la ALT.

Zepatier® está contraindicado con medicamentos que son fuertes inductores del citocromo P450 3A (CYP3A), tales como fenitoina, carbamazepina, o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), o con efavirenz debido a las significativas disminuciones esperadas en las concentraciones plasmáticas del elbasvir o grazoprevir y en la pérdida de respuesta.

Zepatier® está contraindicado con rifampina debido a un aumento significativo inicial en la concentración plasmática del grazoprevir en la coadministración (debido a la inhibición del OATP1B), seguido por disminuciones en las concentraciones plasmáticas del elbasvir y grazoprevir durante la coadministración continuada (debido a la fuerte inducción del CYP3A).

Si Zepatier® se administra con ribavirina o sofosbuvir, las contraindicaciones con ribavirina o sofosbuvir también aplican a este régimen de combinación. Refiérase a la información de prescripción de ribavirina o sofosbuvir para la lista de contraindicaciones de la ribavirina o del sofosbuvir.

Precauciones y advertencias:
Aumento del riesgo de elevaciones de la ALT

Durante los estudios clínicos con ZEPATIER® con o sin ribavirina, <1% de los sujetos experimentaron elevaciones de la ALT de los niveles normales a niveles superiores a 5 veces el límite superior normal (ULN), generalmente en o después de la semana 8 del tratamiento. Las elevaciones de la ALT fueron típicamente asintomáticas y la mayoría de éstas se resolvieron con la terapia en curso o en la terminación de la terapia. Tasas más altas de elevaciones de la ALT tardías ocurrieron en mujeres (2% [11/652]), asiáticos (2% [4/165]), y sujetos ≥65 años de edad (2% [3/187]).

Se deben realizar pruebas de laboratorio hepáticas antes de la terapia, en la semana 8 de tratamiento, y según se indique clínicamente. Para pacientes que reciben 16 semanas de terapia, pruebas de laboratorio hepáticas adicionales se deben realizar en la semana 12 de tratamiento.

- Se le debe instruir a los pacientes que consulten con su profesional de salud de inmediato si experimentan inicio de fatiga, debilidad, pérdida de apetito, náuseas y vómito, ictericia o materia fecal descolorida.
- Considere la suspensión de Zepatier® si los niveles de ALT permanecen elevados de forma persistente con valores superiores a 10 veces el ULN.
- Descontinúe el Zepatier® si la elevación de ALT se acompaña con signos o síntomas de inflamación hepática o aumento de la bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina, o INR.

Riesgos asociados de la combinación con ribavirina

Si Zepatier® se administra con ribavirina, las advertencias y precauciones para la ribavirina, incluyendo la advertencia de evitar el embarazo, también aplican a este régimen de combinación. Refiérase a la información de prescripción de la ribavirina para la lista de advertencias y precauciones de la ribavirina.

Riesgos asociados de la combinación con sofosbuvir

Si Zepatier® se administra con sofosbuvir, las advertencias y precauciones para el sofosbuvir también aplican a este régimen de combinación. Refiérase a la información de prescripción del sofosbuvir para la lista de advertencias y precauciones del sofosbuvir.

Riesgo de reacciones adversas o reducción del efecto terapéutico debido a interacciones farmacológicas.

La coadministración de Zepatier® e inhibidores de OATP1B que se conozca puedan aumentar significativamente las concentraciones hepáticas de grazoprevir está contraindicada.

El uso concomitante de Zepatier® y fuertes inductores del CYP3A o efavirenz pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas del elbasvir y grazoprevir y pueden conllevar a la reducción del efecto terapéutico del Zepatier®. Por lo tanto, el uso de Zepatier® con fuertes inductores del CYP3A o efavirenz está contraindicado.

El uso concomitante de Zepatier® e inductores moderados del CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas del elbasvir y grazoprevir y pueden conllevar a la reducción del efecto terapéutico del Zepatier®. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Zepatier® con inductores moderados del CYP3A.

El uso concomitante de Zepatier® y fuertes inhibidores del CYP3A aumenta las concentraciones del elbasvir y grazoprevir. No se recomienda la coadministración de Zepatier® con ciertos inductores fuertes del CYP3A.

Considere las interacciones farmacológicas potenciales previo a y durante la terapia con Zepatier®; revise los medicamentos concomitantes durante la terapia con Zepatier®; y monitoree para las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes.

Reacciones adversas:

Si Zepatier® se administra con ribavirina o sofosbuvir, refiérase a la información de prescripción de ribavirina o sofosbuvir para una lista de reacciones adversas asociadas con la ribavirina o el sofosbuvir.

Experiencia de estudios clínicos

Adultos

La seguridad de Zepatier® se evaluó basado en 2 estudios controlados con placebo y 8 estudios clínicos de fase 2 y 3 no controlados en aproximadamente 2000 sujetos con infección por hepatitis C crónica con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis).

Reacciones adversas en sujetos que recibieron Zepatier® solo C-EDGE TN fue un estudio de fase 3 controlado con placebo en sujetos sin experiencia previa al tratamiento (TN por sus siglas en inglés). Las reacciones adversas (eventos adversos evaluados como relacionados causalmente por el investigador, todos los grados) que ocurrieron en C-EDGE TN en una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos tratados con Zepatier® durante 12 semanas se presentan en la Tabla 3. Ningún sujeto tratado con Zepatier® o placebo presentó reacciones adversas serias. La proporción de sujetos tratados con Zepatier® o placebo que discontinuaron el tratamiento de forma permanente debido a reacciones adversas fue de $<1\%$ y 1% , respectivamente.

Las reacciones adversas que ocurrieron en un análisis agrupado de estudios clínicos de fase 2 y 3 en una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos tratados con Zepatier® durante 12 semanas se presentan en la Tabla 3. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves en severidad. Ningún sujeto tratado con Zepatier® presentó reacciones adversas serias. La proporción de sujetos que discontinuaron el tratamiento de forma permanente debido a reacciones adversas fue de $<1\%$. El tipo y la severidad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis fueron comparables con las observadas en sujetos sin cirrosis.

Tabla 3: Reacciones adversas que ocurrieron en una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos con infección de hepatitis C crónica tratada con Zepatier® durante 12 semanas en C-EDGE TN o con Zepatier® durante 12 semanas en los estudios clínicos de fase 2 y 3 agrupados.

	C-EDGE TN		Agrupado*
	ZEPATIER® N=316 % (n) 12 semanas	Placebo N=105 % (n) 12 semanas	ZEPATIER® N=834 % (n) 12 semanas
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	10% (31)	9% (9)	10% (86)
Trastornos gastrointestinales			
Nauseas	4% (14)	5% (5)	5% (43)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Fatiga	11% (35)	10% (10)	11% (94)

*Incluye C-WORTHY, C-SCAPE, C-SALT, C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE y P058

El tipo y la severidad de las reacciones adversas fueron comparables dentro de los sujetos tratados durante 8, 12 o 16 semanas con Zepatier®.

Reacciones adversas en sujetos que recibieron Zepatier® con ribavirina
C-EDGE TE fue un estudio abierto de fase 3 en sujetos con experiencia al tratamiento (TE por sus siglas en inglés). Las reacciones adversas que ocurrieron en C-EDGE TE en una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos tratados con Zepatier® en combinación con ribavirina durante 16 semanas se presentan en la Tabla 4. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves en severidad. La proporción de sujetos tratados con Zepatier® en combinación con ribavirina con reacciones adversas serias fue $<1\%$. La porción de sujetos que discontinuaron el tratamiento de forma permanente debido a reacciones adversas fue del 2%. El tipo y la severidad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis fueron comparables con las observadas en sujetos sin cirrosis

Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron en una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos con infección de hepatitis C crónica tratados con Zepatier® + ribavirina durante 16 semanas en C-EDGE TE.

	C-EDGE TE ZEPATIER® + ribavirina N=106 % (n) 16 semanas
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	
Anemia	16% (17)

Disminución de la hemoglobina	7% (7)
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	6% (6)
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	17% (18)
Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales	
Disnea	8% (9)
Disnea de esfuerzo	6% (6)
Trastornos gastrointestinales	
Nauseas	12% (13)
Dispepsia	6% (6)
Vómito	6% (6)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Prurito	9% (10)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Mialgia	6% (6)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	
Fatiga	25% (27)
Astenia	8% (9)

Anomalías de laboratorio en sujetos que recibieron Zepatier® con o sin ribavirina

Elevaciones de ALT séricas tardías

Durante los estudios clínicos con Zepatier® con o sin ribavirina, independiente de la duración del tratamiento, <1% (13/1690) de los sujetos experimentaron elevaciones de ALT de los valores normales a niveles superiores a 5 veces el ULN, generalmente en o después de la semana 8 de tratamiento (media de tiempo de inicio 10 semanas, rango 6-12 semanas). Estas elevaciones ALT tardías fueron típicamente asintomáticas. La mayoría de las elevaciones ALT se resolvieron con la terapia en curso con Zepatier® o después de la terminación de la terapia [vea 4 Advertencias y precauciones, 4.1 Aumento del riesgo de elevaciones de ALT]. La frecuencia de las elevaciones de ALT tardías fue más alta en sujetos con concentración plasmática de grazoprevir más alta. La incidencia de elevaciones ALT tardías no se afectó por la duración del tratamiento. La cirrosis no fue un factor de riesgo para las elevaciones de ALT tardías.

Elevaciones de la bilirrubina sérica

Durante los estudios clínicos con Zepatier® con o sin ribavirina, independiente de la duración del tratamiento, las elevaciones de bilirrubina en valores superiores a 2,5 veces el ULN se observaron en el 6% de los sujetos que recibieron Zepatier® con ribavirina comparado con <1% en aquellos que recibieron solo Zepatier®. Estos aumentos en bilirrubina fueron indirectos de forma predominante y se observaron generalmente en asociación con la coadministración de ribavirina. Las elevaciones de bilirrubina no se asociaron típicamente con las elevaciones séricas de ALT.

Disminución de la hemoglobina

Durante los estudios clínicos con Zepatier® con o sin ribavirina, la media de cambio desde el inicio en los niveles de hemoglobina en sujetos tratados con Zepatier® por 12 semanas fue de -0,3 g/dL y con Zepatier® con ribavirina por 16 semanas fue de aproximadamente -2,2 g/dL. La hemoglobina disminuyó durante las primeras 8 semanas de tratamiento, permaneció baja durante el resto del tratamiento, y se normalizó a los niveles iniciales durante el seguimiento. Menos del 1% de los sujetos tratados con Zepatier® con ribavirina presentaron una disminución en los niveles de hemoglobina a menos de 8,5 g/dL durante el tratamiento. Ninguno de los sujetos tratados con Zepatier® solo presentó un nivel de hemoglobina menor a 8,5 g/dL.

Zepatier® en sujetos con co-infección de VHC/VIH-1

Zepatier® y ZEPATIER® con ribavirina se evaluaron en 298 sujetos con co-infección de VHC/VIH-1. El tipo y severidad de las reacciones adversas en sujetos con co-infección de VHC/VIH-1 fueron comparables con los sujetos sin co-infección de VHC/VIH-1. Una mediana del aumento en recuentos de células T CD4+ de 32 células/mm³ se observó al final de las 12 semanas de tratamiento con Zepatier® solo. Una mediana de la disminución en recuentos de células T CD4+ de 135 células/mm³ se observó al final de las 16 semanas de tratamiento con Zepatier® con ribavirina. Ningún sujeto experimentó una infección oportunista relacionada con el SIDA.

Zepatier® en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada

La seguridad de elbasvir y grazoprevir en comparación con el placebo en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada (deterioro renal severo o ESRD, incluyendo pacientes en diálisis) e infección de hepatitis crónica de genotipo 1 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) se evaluó en 235 sujetos (C-SURFER). Las reacciones adversas que ocurrieron en una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos tratados con Zepatier® durante 12 semanas se presentan en la Tabla 5. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves en severidad. La proporción de sujetos tratados con Zepatier® o placebo con reacciones adversas serias fue de 0% y $<1\%$, respectivamente, y 0% y 3% de los sujetos descontinuaron el tratamiento de forma permanente debido a reacciones adversas en cada brazo de tratamiento.

Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron en una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada e infección de hepatitis C crónica tratados con Zepatier® en C-SURFER

	ZEPATIER® N=122 % (n) 12 semanas	Placebo N=113 % (n) 12 semanas
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	11% (14)	5% (6)
Trastornos gastrointestinales		

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores del medicamento transportador de la proteína de resistencia al cáncer de seno (BCRP) a nivel intestinal en humanos y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos BCRP coadministrados. Elbasvir no es un inhibidor del CYP3A in vitro y grazoprevir es un inhibidor débil, pero no clínicamente relevante, del CYP3A en humanos. Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis para sustratos del CYP3A cuando son coadministrados con Zepatier®.

Elbasvir tiene una inhibición de la P-gp intestinal mínima en humanos y grazoprevir no es un inhibidor de la P-gp in vitro. Por lo tanto, los sustratos de la P-gp se pueden administrar sin ajuste de la dosis cuando coadministrados con Zepatier®. Elbasvir y grazoprevir no son inhibidores del OATP1B en humanos. No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas con Zepatier® como un inhibidor de otras enzimas CYP, UGT1A1, esterasas (CES1, CES2, y CatA), transportadores de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3, y transportador de cationes orgánicos (OCT)2, y es poco probable que la administración de múltiples dosis de elbasvir o grazoprevir induzcan el metabolismo de medicamentos metabolizados por isoformas CYP basado en los datos in vitro.

Interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones farmacológicas potenciales

Si se hacen ajustes de dosis de medicamentos concomitantes debido al tratamiento con Zepatier®, las dosis se deben reajustar después que se complete la administración de Zepatier®.

La Tabla 2 proporciona una lista de interacciones farmacológicas clínicamente significativas establecidas o potenciales. Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con Zepatier®, los componentes del Zepatier® (elbasvir [EBR] y grazoprevir [GZR]) como agentes individuales, o son interacciones farmacológicas predichas que pueden ocurrir con Zepatier®.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas potencialmente significativas: se puede recomendar la alteración en la dosis basado en los resultados de los estudios de interacción farmacológica o interacciones predichas*

Clase del medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto en la concentración †	Comentario clínico
Antibiótico: naftilina	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con naftilina, un inductor moderado del CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, que conllevan a la reducción del efecto terapéutico del ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración.
Antifúngicos ketoconazol [‡]	↑ EBR ↑ GZR	El uso concomitante de ketoconazol sistémico y ZEPATIER® aumenta la exposición del grazoprevir y puede aumentar el riesgo general de hepatotoxicidad; no se recomienda la coadministración del ketoconazol.

Antagonista de la endotelina: bosentano	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con bosentano, un inductor moderado del CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, que conllevan a la reducción del efecto terapéutico del ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración.
Inmunosupresores: tacrolimus [‡]	↑ tacrolimus	La coadministración de ZEPATIER® con tacrolimus sistémico aumenta las concentraciones del tacrolimus. Se recomienda el monitoreo frecuente de las concentraciones de tacrolimus en sangre entera, cambios en la función renal, y eventos adversos asociados con el tacrolimus luego de la iniciación de la coadministración.
Medicamentos del VIH:		
etravirina	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con etravirina, un inductor moderado del CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, que conllevan a la reducción del efecto terapéutico del ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración.
elvitegravir/cobicistat/ emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato [‡] o alafenamida (combinación de dosis fija)	↑ EBR ↑ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con la combinación de dosis fija de elvitegravir / cobicistat / emtricitabina / tenofovir disoproxil fumarato o alafenamida resultó o puede resultar en aumentos en las concentraciones de EBR y GZR. No se recomienda la coadministración con ZEPATIER®.
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa [#] :		
atorvastatina [‡]	↑ atorvastatina	La coadministración de EBR y GZR con atorvastatina aumenta las concentraciones de la atorvastatina. La dosis de atorvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg cuando coadministrada con ZEPATIER®. [#]
rosuvastatina [‡]	↑ rosuvastatina	La coadministración de EBR y GZR con rosuvastatina aumenta las concentraciones de la rosuvastatina. La dosis de rosuvastatina no debe exceder una dosis diaria de 10 mg cuando coadministrada con ZEPATIER®. [#]
fluvastatina lovastatina simvastatina	↑ fluvastatina ↑ lovastatina ↑ simvastatina	No se ha estudiado la coadministración de ZEPATIER® con estas estatinas pero puede aumentar las concentraciones de estas estatinas. La dosis de fluvastatina, lovastatina, o simvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg cuando coadministrados con ZEPATIER®. [#]
Agentes promotores de la vigilia: modafinilo	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con modafinilo, un inductor moderado del CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, que conllevan a la reducción del efecto terapéutico del ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración.

*Esta tabla no los incluye a todos.

[‡]↓ = disminución, ↑ = aumento.

[#]Estas interacciones se han estudiado en adultos sanos.

[#]Vea 5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.4

Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con ZEPATIER® para una lista de inhibidores de la HMG Co-A reductasa sin interacciones clínicamente relevantes con ZEPATIER®.

Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con Zepatier®

La interacción entre los componentes del Zepatier® (elbasvir o grazoprevir) o Zepatier® y los siguientes medicamentos se evaluaron en estudios clínicos, y no se necesitan ajustes de dosis cuando Zepatier® se utiliza con los siguientes medicamentos de forma individual; agentes reductores de ácido (inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores del H₂, antiácidos), buprenorfina/naloxona, digoxina, dolutegravir, metadona, micofenolato mofetil, píldoras anticonceptivas, aglutinantes de fosfato,

pitavastatina, pravastatina, prednisona, raltegravir, ribavirina rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato, y sofosbuvir.

No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante cuando Zepatier® se coadministra con abacavir, emtricitabina, entecavir, y lamivudina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Adultos

Régimen del tratamiento y duración de la terapia

La tabla 1 a continuación proporciona el régimen de tratamiento con ZEPATIER® recomendado y duración basada en la población de pacientes y genotipo en pacientes mono-infectados por virus de hepatitis C (VHC) y coinfectados con VHC/HIV1 con o sin cirrosis.

Tabla 1: Regímenes de dosificación recomendados y duraciones de ZEPATIER® para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica con o sin cirrosis

Tratamiento*	Duración
Sujetos reincidentes sin experiencia previa o con experiencia al tratamiento† - genotipo 1 o 4	
ZEPATIER®	12 semanas (se pueden considerar 8 semanas en pacientes genotipo 1b‡ sin experiencia previa al tratamiento sin fibrosis o cirrosis significativa§)
Fallas virológicas en tratamiento de sujetos con experiencia al tratamiento¶ - genotipo 1 o 4	
Genotipo 1b‡ ZEPATIER®	12 semanas
Genotipo 1a o 4 ZEPATIER® con ribavirina #,‡	16 semanas
Sin experiencia previa al tratamiento - genotipo 3	
ZEPATIER® con sofosbuvir	12 semanas

*Refiérase a la información de prescripción de los productos farmacéuticos que se utilizan en combinación con ZEPATIER® para instrucciones de dosificación específicas.

†Pacientes con genotipo 1 o 4 que fallaron el tratamiento con peginterferón alfa + ribavirina o pacientes genotipo 1 que fallaron con peginterferón alfa + ribavirina + boceprevir, simeprevir, o telaprevir.

‡Incluye pacientes con subtipos de genotipo 1 conocidos diferentes a 1a o 1b.

§Pacientes sin fibrosis o cirrosis clínicamente significativa según se determinó por biopsia hepática (es decir, METAVIR F0F2) o mediante pruebas no invasivas.

¶Fallas virológicas en tratamiento son pacientes que han tenido una respuesta nula, respuesta parcial, recaída o rebote virológico, o intolerancia al tratamiento previo.

#En estudios clínicos, la dosis de ribavirina se basó en el peso (<66 kg = 800 mg/día, 66 a 80 kg = 1000 mg/día, 81 a 105 kg = 1200 mg/día, >105 kg = 1400 mg/día) se administró en dos dosis divididas con alimentos. Para información adicional sobre la dosificación de ribavirina y modificaciones de la dosis, refiérase a la información de prescripción de la ribavirina.

¶Pacientes con deterioro renal severo (Tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] <30 mL/min/1,73 m²) o con enfermedad renal en fase terminal (ESRD) deben recibir ZEPATIER® sin ribavirina.

Dosis omitida

En caso que se omita una dosis de Zepatier® y esté dentro de las 16 horas de la hora en que usualmente se toma Zepatier®, se le debe instruir al paciente que tome Zepatier® tan pronto como sea posible y luego tome la siguiente dosis de Zepatier® en la hora usual. Si más de 16 horas han transcurrido desde la hora en que usualmente se toma Zepatier®, entonces se le debe instruir al paciente que NO debe tomar la dosis omitida y tomar la siguiente dosis según el esquema de dosificación usual. Se les debe instruir a los pacientes que no tomen una dosis doble.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de Zepatier® no se han establecido en pacientes pediátricos menores a los 18 años de edad.

Pacientes geriátricos

No se recomienda el ajuste de la dosis de Zepatier® en pacientes geriátricos
Deterioro renal

En pacientes con genotipo 1 o 4 con deterioro renal severo (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) o con ESRD, incluyendo pacientes en diálisis, administrar Zepatier® sin ribavirina de acuerdo con la duración del tratamiento en la tabla 1 Deterioro renal. En pacientes con genotipo 1a o 4 con deterioro renal severo o con ESRD que experimentaron falla del tratamiento durante un tratamiento previo con peginterferón alfa + ribavirina o con sólo

interferón, se puede considerar una duración de tratamiento de 12 semanas con Zepatier®.

No se han establecido la seguridad y eficacia de Zepatier® con sofosbuvir en pacientes con genotipo 3 con deterioro renal severo (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) o con ESRD, incluyendo pacientes en diálisis.

Deterioro hepático

No se recomienda el ajuste de la dosis de Zepatier® en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A). Zepatier® está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B) debido a la falta de experiencia sobre la seguridad y eficacia clínica en esta población de pacientes y el aumento esperado en la concentración plasmática del grazoprevir. Zepatier® está contraindicado en pacientes con deterioro renal severo (Child-Pugh C) debido al significativo aumento esperado en la concentración plasmática del grazoprevir.

No se han establecido la seguridad y eficacia de Zepatier® en pacientes que esperan trasplante de hígado o en receptores de trasplante de hígado. La concentración plasmática del grazoprevir se aumenta si Zepatier® se coadministra con ciclosporina. La coadministración con ciclosporina está contraindicada.

Co-infección con VHC/VHB (Virus de hepatitis B)

No se han estudiado la seguridad y eficacia del ZEPATIER® en pacientes co-infectados con VHC/VHB. Para las recomendaciones de dosificación de los productos farmacéuticos del VHB, Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con Zepatier®.

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
- Protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002
- Información Para Prescribir Versión 02 de 2016
- Inserto Versión 02 de 2016

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

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Grazoprevir + 50 mg de Elbasvir

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Zepatier® está indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica (CHC por sus siglas en inglés) genotipos 1 y 4 en adultos.

La Sala, no acepta la indicación en el genotipo 3 dado que la información no es suficiente para concluir favorablemente sobre el balance riesgo beneficio en la misma.

Contraindicaciones: Zepatier® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al elbasvir, grazoprevir, o cualquiera de sus componentes.

Zepatier® está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B) debido a la falta de experiencia sobre la seguridad y eficacia clínica en esta población de pacientes y el aumento esperado en la concentración plasmática del grazoprevir. Zepatier® está contraindicado en pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh C) debido al significativo aumento esperado en la concentración plasmática del grazoprevir y el aumento del riesgo de elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT).

Zepatier® está contraindicado con medicamentos que inhiben el polipéptido transportador de anión orgánico 1B (OATP1B), ya que se conoce o espera aumenten significativamente las concentraciones plasmáticas de grazoprevir tales como atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, o ciclosporina, debido al aumento del riesgo de elevaciones de la ALT.

Zepatier® está contraindicado con medicamentos que son fuertes inductores del citocromo P450 3A (CYP3A), tales como fenitoina, carbamazepina, o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), o con efavirenz debido a las significativas disminuciones esperadas en las concentraciones plasmáticas del elbasvir o grazoprevir y en la pérdida de respuesta.

Zepatier® está contraindicado con rifampina debido a un aumento significativo inicial en la concentración plasmática del grazoprevir en la coadministración (debido a la inhibición del OATP1B), seguido por disminuciones en las concentraciones plasmáticas del elbasvir y grazoprevir durante la coadministración continuada (debido a la fuerte inducción del CYP3A).

tratamiento (TN por sus siglas en inglés). Las reacciones adversas (eventos adversos evaluados como relacionados causalmente por el investigador, todos los grados) que ocurrieron en C-EDGE TN en una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos tratados con Zepatier® durante 12 semanas se presentan en la Tabla 3. Ningún sujeto tratado con Zepatier® o placebo presentó reacciones adversas serias. La proporción de sujetos tratados con Zepatier® o placebo que descontinuaron el tratamiento de forma permanente debido a reacciones adversas fue de $<1\%$ y 1% , respectivamente.

Las reacciones adversas que ocurrieron en un análisis agrupado de estudios clínicos de fase 2 y 3 en una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos tratados con Zepatier® durante 12 semanas se presentan en la Tabla 3. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves en severidad. Ningún sujeto tratado con Zepatier® presentó reacciones adversas serias. La proporción de sujetos que descontinuaron el tratamiento de forma permanente debido a reacciones adversas fue de $<1\%$. El tipo y la severidad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis fueron comparables con las observadas en sujetos sin cirrosis.

Tabla 3: Reacciones adversas que ocurrieron en una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos con infección de hepatitis C crónica tratada con Zepatier® durante 12 semanas en C-EDGE TN o con Zepatier® durante 12 semanas en los estudios clínicos de fase 2 y 3 agrupados.

	C-EDGE TN		Agrupado*
	ZEPATIER® N=316 % (n) 12 semanas	Placebo N=105 % (n) 12 semanas	ZEPATIER® N=834 % (n) 12 semanas
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	10% (31)	9% (9)	10% (86)
Trastornos gastrointestinales			
Nauseas	4% (14)	5% (5)	5% (43)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Fatiga	11% (35)	10% (10)	11% (94)

*Incluye C-WORTHY, C-SCAPE, C-SALT, C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE y P058

El tipo y la severidad de las reacciones adversas fueron comparables dentro de los sujetos tratados durante 8, 12 o 16 semanas con Zepatier®.

Reacciones adversas en sujetos que recibieron Zepatier® con ribavirina
C-EDGE TE fue un estudio abierto de fase 3 en sujetos con experiencia al tratamiento (TE por sus siglas en inglés). Las reacciones adversas que ocurrieron

en C-EDGE TE en una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos tratados con Zepatier® en combinación con ribavirina durante 16 semanas se presentan en la Tabla 4. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves en severidad. La proporción de sujetos tratados con Zepatier® en combinación con ribavirina con reacciones adversas serias fue $<1\%$. La porción de sujetos que descontinuaron el tratamiento de forma permanente debido a reacciones adversas fue del 2%. El tipo y la severidad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis fueron comparables con las observadas en sujetos sin cirrosis

Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron en una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos con infección de hepatitis C crónica tratados con Zepatier® + ribavirina durante 16 semanas en C-EDGE TE.

	C-EDGE TE
	ZEPATIER® + ribavirina N=106 % (n) 16 semanas
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	
Anemia	16% (17)
Disminución de la hemoglobina	7% (7)
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	6% (6)
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	17% (18)
Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales	
Disnea	8% (9)
Disnea de esfuerzo	6% (6)
Trastornos gastrointestinales	
Nauseas	12% (13)
Dispepsia	6% (6)
Vómito	6% (6)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Prurito	9% (10)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Mialgia	6% (6)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	
Fatiga	25% (27)
Astenia	8% (9)

Anomalías de laboratorio en sujetos que recibieron Zepatier® con o sin ribavirina
Elevaciones de ALT séricas tardías

Durante los estudios clínicos con Zepatier® con o sin ribavirina, independiente de la duración del tratamiento, $<1\%$ (13/1690) de los sujetos experimentaron elevaciones de ALT de los valores normales a niveles superiores a 5 veces el ULN, generalmente en o después de la semana 8 de tratamiento (media de tiempo de

inicio 10 semanas, rango 6-12 semanas). Estas elevaciones ALT tardías fueron típicamente asintomáticas. La mayoría de las elevaciones ALT se resolvieron con la terapia en curso con Zepatier® o después de la terminación de la terapia [vea 4 Advertencias y precauciones, 4.1 Aumento del riesgo de elevaciones de ALT]. La frecuencia de las elevaciones de ALT tardías fue más alta en sujetos con concentración plasmática de grazoprevir más alta. La incidencia de elevaciones ALT tardías no se afectó por la duración del tratamiento. La cirrosis no fue un factor de riesgo para las elevaciones de ALT tardías.

Elevaciones de la bilirrubina sérica

Durante los estudios clínicos con Zepatier® con o sin ribavirina, independiente de la duración del tratamiento, las elevaciones de bilirrubina en valores superiores a 2,5 veces el ULN se observaron en el 6% de los sujetos que recibieron Zepatier® con ribavirina comparado con <1% en aquellos que recibieron solo Zepatier®. Estos aumentos en bilirrubina fueron indirectos de forma predominante y se observaron generalmente en asociación con la coadministración de ribavirina. Las elevaciones de bilirrubina no se asociaron típicamente con las elevaciones séricas de ALT.

Disminución de la hemoglobina

Durante los estudios clínicos con Zepatier® con o sin ribavirina, la media de cambio desde el inicio en los niveles de hemoglobina en sujetos tratados con Zepatier® por 12 semanas fue de -0,3 g/dL y con Zepatier® con ribavirina por 16 semanas fue de aproximadamente -2,2 g/dL. La hemoglobina disminuyó durante las primeras 8 semanas de tratamiento, permaneció baja durante el resto del tratamiento, y se normalizó a los niveles iniciales durante el seguimiento. Menos del 1% de los sujetos tratados con Zepatier® con ribavirina presentaron una disminución en los niveles de hemoglobina a menos de 8,5 g/dL durante el tratamiento. Ninguno de los sujetos tratados con Zepatier® solo presentó un nivel de hemoglobina menor a 8,5 g/dL.

Zepatier® en sujetos con co-infección de VHC/VIH-1

Zepatier® y ZEPATIER® con ribavirina se evaluaron en 298 sujetos con co-infección de VHC/VIH-1. El tipo y severidad de las reacciones adversas en sujetos con co-infección de VHC/VIH-1 fueron comparables con los sujetos sin co-infección de VHC/VIH-1. Una mediana del aumento en recuentos de células T CD4+ de 32 células/mm³ se observó al final de las 12 semanas de tratamiento con Zepatier® solo. Una mediana de la disminución en recuentos de células T CD4+ de 135 células/mm³ se observó al final de las 16 semanas de tratamiento con Zepatier® con ribavirina. Ningún sujeto experimentó una infección oportunista relacionada con el SIDA.

Zepatier® en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada

La seguridad de elbasvir y grazoprevir en comparación con el placebo en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada (deterioro renal severo o ESRD, incluyendo pacientes en diálisis) e infección de hepatitis crónica de genotipo 1 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) se evaluó en 235 sujetos (C-SURFER). Las reacciones adversas que ocurrieron en una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos tratados con Zepatier® durante 12 semanas se presentan en la Tabla 5. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves en severidad. La proporción de sujetos tratados con Zepatier® o placebo con reacciones adversas serias fue de 0% y $<1\%$, respectivamente, y 0% y 3% de los sujetos descontinuaron el tratamiento de forma permanente debido a reacciones adversas en cada brazo de tratamiento.

Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron en una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada e infección de hepatitis C crónica tratados con Zepatier® en C-SURFER

	ZEPATIER® N=122 % (n) 12 semanas	Placebo N=113 % (n) 12 semanas
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	11% (14)	5% (6)
Trastornos gastrointestinales		
Nauseas	11% (14)	8% (9)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		
Fatiga	5% (6)	8% (9)

Reacciones adversas en sujetos que recibieron Zepatier® con sofosbuvir

La seguridad de Zepatier® con sofosbuvir en sujetos sin experiencia previa al tratamiento con infección de hepatitis C crónica se evaluó en 143 sujetos (C-SWIFT). No se reportaron reacciones adversas en una frecuencia superior al 5%. Las reacciones adversas reportadas más comúnmente en $\geq 2\%$ de los sujetos fueron nauseas (2%) y dolor de cabeza (3%). Ninguno de los sujetos tratados con Zepatier® con sofosbuvir presentó reacciones adversas serias y ninguno de los sujetos descontinuó el tratamiento de forma permanente debido a las reacciones adversas.

Interacciones:

Debido a que Zepatier® contiene elbasvir y grazoprevir, las interacciones que se han identificado con estos agentes de forma individual pueden ocurrir con Zepatier®.

Efectos de otros medicamentos en Zepatier®

Grazoprevir es un sustrato de transportadores de medicamento OATP1B. La coadministración de Zepatier® con inhibidores OATP1B que son conocidos por incrementar significativamente las concentraciones plasmáticas de grazoprevir está contraindicada.

Elbasvir y grazoprevir son sustratos del CYP3A y P-gp. La coadministración de fuertes inductores del CYP3A o efavirenz con Zepatier® puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas del elbasvir y grazoprevir, lo cual conlleva a una reducción en el efecto terapéutico del Zepatier®. La coadministración de Zepatier® con fuertes inductores del CYP3A o efavirenz está contraindicada.

La coadministración de inductores moderados del CYP3A con Zepatier® puede disminuir las concentraciones plasmáticas del elbasvir y grazoprevir, lo cual conlleva a una reducción en el efecto terapéutico del Zepatier®. No se recomienda la coadministración del Zepatier® con inductores moderados del CYP3A.

La coadministración de Zepatier® con fuertes inhibidores del CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas del elbasvir y grazoprevir. No se recomienda la coadministración de Zepatier® con ciertos inductores fuertes del CYP3A. Se espera que la coadministración de Zepatier® con inhibidores de la P-gp tenga un efecto mínimo en las concentraciones plasmáticas del Zepatier®.

Efectos del Zepatier® en otros medicamentos

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores del medicamento transportador de la proteína de resistencia al cáncer de seno (BCRP) a nivel intestinal en humanos y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos BCRP coadministrados. Elbasvir no es un inhibidor del CYP3A in vitro y grazoprevir es un inhibidor débil, pero no clínicamente relevante, del CYP3A en humanos. Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis para sustratos del CYP3A cuando son coadministrados con Zepatier®.

Elbasvir tiene una inhibición de la P-gp intestinal mínima en humanos y grazoprevir no es un inhibidor de la P-gp in vitro. Por lo tanto, los sustratos de la P-gp se pueden administrar sin ajuste de la dosis cuando coadministrados con Zepatier®. Elbasvir y grazoprevir no son inhibidores del OATP1B en humanos. No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas con Zepatier® como un inhibidor de otras enzimas CYP, UGT1A1, esterasas (CES1, CES2, y CatA),

transportadores de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3, y transportador de cationes orgánicos (OCT)2, y es poco probable que la administración de múltiples dosis de elbasvir o grazoprevir induzcan el metabolismo de medicamentos metabolizados por isoformas CYP basado en los datos in vitro.

Interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones farmacológicas potenciales

Si se hacen ajustes de dosis de medicamentos concomitantes debido al tratamiento con Zepatier®, las dosis se deben reajustar después que se complete la administración de Zepatier®.

La Tabla 2 proporciona una lista de interacciones farmacológicas clínicamente significativas establecidas o potenciales. Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con Zepatier®, los componentes del Zepatier® (elbasvir [EBR] y grazoprevir [GZR]) como agentes individuales, o son interacciones farmacológicas predichas que pueden ocurrir con Zepatier®.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas potencialmente significativas: se puede recomendar la alteración en la dosis basado en los resultados de los estudios de interacción farmacológica o interacciones predichas*

Clase del medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto en la concentración [†]	Comentario clínico
Antibiótico: naftilina	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con naftilina, un inductor moderado del CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, que conllevan a la reducción del efecto terapéutico del ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración.
Antifúngicos ketoconazol [‡]	↑ EBR ↑ GZR	El uso concomitante de ketoconazol sistémico y ZEPATIER® aumenta la exposición del grazoprevir y puede aumentar el riesgo general de hepatotoxicidad; no se recomienda la coadministración del ketoconazol.

Antagonista de la endotelina: bosentano	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con bosentano, un inductor moderado del CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, que conllevan a la reducción del efecto terapéutico del ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración.
Inmunosupresores: tacrolimus [‡]	↑ tacrolimus	La coadministración de ZEPATIER® con tacrolimus sistémico aumenta las concentraciones del tacrolimus. Se recomienda el monitoreo frecuente de las concentraciones de tacrolimus en sangre entera, cambios en la función renal, y eventos adversos asociados con el tacrolimus luego de la iniciación de la coadministración.
Medicamentos del VIH:		
etravirina	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con etravirina, un inductor moderado del CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, que conllevan a la reducción del efecto terapéutico del ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración.
elvitegravir/cobicistat/ emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato [‡] o alafenamida (combinación de dosis fija)	↑ EBR ↑ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con la combinación de dosis fija de elvitegravir / cobicistat / emtricitabina / tenofovir disoproxil fumarato o alafenamida resultó o puede resultar en aumentos en las concentraciones de EBR y GZR. No se recomienda la coadministración con ZEPATIER®.
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa[#]:		
atorvastatina [‡]	↑ atorvastatina	La coadministración de EBR y GZR con atorvastatina aumenta las concentraciones de la atorvastatina. La dosis

		de atorvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg cuando coadministrada con ZEPATIER®.#
rosuvastatina†	↑ rosuvastatina	La coadministración de EBR y GZR con rosuvastatina aumenta las concentraciones de la rosuvastatina. La dosis de rosuvastatina no debe exceder una dosis diaria de 10 mg cuando coadministrada con ZEPATIER®.#
fluvastatina lovastatina simvastatina	↑ fluvastatina ↑ lovastatina ↑ simvastatina	No se ha estudiado la coadministración de ZEPATIER® con estas estatinas pero puede aumentar las concentraciones de estas estatinas. La dosis de fluvastatina, lovastatina, o simvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg cuando coadministrados con ZEPATIER®.#
Agentes promotores de la vigilia: modafinilo	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con modafinilo, un inductor moderado del CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, que conllevan a la reducción del efecto terapéutico del ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración.

*Esta tabla no los incluye a todos.

†↓ = disminución, †↑ = aumento.

‡Estas interacciones se han estudiado en adultos sanos.

#Vea 5 Interacciones farmacológicas Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.4 Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con ZEPATIER® para una lista de inhibidores de la HMG Co-A reductasa sin interacciones clínicamente relevantes con ZEPATIER®.

Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con Zepatier®

La interacción entre los componentes del Zepatier® (elbasvir o grazoprevir) o Zepatier® y los siguientes medicamentos se evaluaron en estudios clínicos, y no se necesitan ajustes de dosis cuando Zepatier® se utiliza con los siguientes

medicamentos de forma individual; agentes reductores de ácido (inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores del H₂, antiácidos), buprenorfina/naloxona, digoxina, dolutegravir, metadona, micofenolato mofetil, píldoras anticonceptivas, aglutinantes de fosfato, pitavastatina, pravastatina, prednisona, raltegravir, ribavirina rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato, y sofosbuvir.

No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante cuando Zepatier® se coadministra con abacavir, emtricitabina, entecavir, y lamivudina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Adultos

Régimen del tratamiento y duración de la terapia

La tabla 1 a continuación proporciona el régimen de tratamiento con ZEPATIER® recomendado y duración basada en la población de pacientes y genotipo en pacientes mono-infectados por virus de hepatitis C (VHC) y coinfectados con VHC/HIV1 con o sin cirrosis.

Tabla 1: Regímenes de dosificación recomendados y duraciones de ZEPATIER® para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica con o sin cirrosis

Tratamiento*	Duración
Sujetos reincidentes sin experiencia previa o con experiencia al tratamiento† - genotipo 1 o 4	
ZEPATIER®	12 semanas (se pueden considerar 8 semanas en pacientes genotipo 1b‡ sin experiencia previa al tratamiento sin fibrosis o cirrosis significativa§)
Fallas virológicas en tratamiento de sujetos con experiencia al tratamiento¶ - genotipo 1 o 4	
Genotipo 1b‡ ZEPATIER®	12 semanas
Genotipo 1a o 4 ZEPATIER® con ribavirina #,p	16 semanas
Sin experiencia previa al tratamiento - genotipo 3	
ZEPATIER® con sofosbuvir	12 semanas

***Refiérase a la información de prescripción de los productos farmacéuticos que se utilizan en combinación con ZEPATIER® para instrucciones de dosificación específicas.**

†Pacientes con genotipo 1 o 4 que fallaron el tratamiento con peginterferón alfa + ribavirina o pacientes genotipo 1 que fallaron con peginterferón alfa + ribavirina + boceprevir, simeprevir, o telaprevir.

***Incluye pacientes con subtipos de genotipo 1 conocidos diferentes a 1a o 1b.**

§Pacientes sin fibrosis o cirrosis clínicamente significativa según se determinó por biopsia hepática (es decir, METAVIR F0F2) o mediante pruebas no invasivas.

¶Fallas virológicas en tratamiento son pacientes que han tenido una respuesta nula, respuesta parcial, recaída o rebote virológico, o intolerancia al tratamiento previo.

#En estudios clínicos, la dosis de ribavirina se basó en el peso (<66 kg = 800 mg/día, 66 a 80 kg = 1000 mg/día, 81 a 105 kg = 1200 mg/día, >105 kg = 1400 mg/día) se administró en dos dosis divididas con alimentos. Para información adicional sobre la dosificación de ribavirina y modificaciones de la dosis, refiérase a la información de prescripción de la ribavirina.

¶Pacientes con deterioro renal severo (Tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] <30 mL/min/1,73 m²) o con enfermedad renal en fase terminal (ESRD) deben recibir ZEPATIER® sin ribavirina.

Dosis omitida

En caso que se omita una dosis de Zepatier® y esté dentro de las 16 horas de la hora en que usualmente se toma Zepatier®, se le debe instruir al paciente que tome Zepatier® tan pronto como sea posible y luego tome la siguiente dosis de Zepatier® en la hora usual. Si más de 16 horas han transcurrido desde la hora en que usualmente se toma Zepatier®, entonces se le debe instruir al paciente que NO debe tomar la dosis omitida y tomar la siguiente dosis según el esquema de dosificación usual. Se les debe instruir a los pacientes que no tomen una dosis doble.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de Zepatier® no se han establecido en pacientes pediátricos menores a los 18 años de edad.

Pacientes geriátricos

No se recomienda el ajuste de la dosis de Zepatier® en pacientes geriátricos
Deterioro renal

En pacientes con genotipo 1 o 4 con deterioro renal severo (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) o con ESRD, incluyendo pacientes en diálisis, administrar Zepatier® sin ribavirina de acuerdo con la duración del tratamiento en la tabla 1 Deterioro renal. En pacientes con genotipo 1a o 4 con deterioro renal severo o con ESRD que experimentaron falla del tratamiento durante un tratamiento previo con peginterferón alfa + ribavirina o con sólo interferón, se puede considerar una duración de tratamiento de 12 semanas con Zepatier®.

No se han establecido la seguridad y eficacia de Zepatier® con sofosbuvir en pacientes con genotipo 3 con deterioro renal severo (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) o con ESRD, incluyendo pacientes en diálisis.

Deterioro hepático

No se recomienda el ajuste de la dosis de Zepatier® en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A). Zepatier® está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B) debido a la falta de experiencia sobre la seguridad y eficacia clínica en esta población de pacientes y el aumento esperado en la concentración plasmática del grazoprevir. Zepatier® está contraindicado en pacientes con deterioro renal severo (Child-Pugh C) debido al significativo aumento esperado en la concentración plasmática del grazoprevir.

No se han establecido la seguridad y eficacia de Zepatier® en pacientes que esperan trasplante de hígado o en receptores de trasplante de hígado. La concentración plasmática del grazoprevir se aumenta si Zepatier® se coadministra con ciclosporina. La coadministración con ciclosporina está contraindicada.

Co-infección con VHC/VHB (Virus de hepatitis B)

No se han estudiado la seguridad y eficacia del ZEPATIER® en pacientes co-infectados con VHC/VHB. Para las recomendaciones de dosificación de los productos farmacéuticos del VHB, Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con Zepatier®.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N30

Adicionalmente, la Sala Considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la información aprobada.

Asimismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que

los principios activos grazoprevir y elbasvir son nuevas entidades químicas y el interesado demostró un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

Sin embargo, la Sala considera que el interesado debe presentar un plan de gestión del riesgo junto con el Registro Sanitario que permita hacer un seguimiento poscomercialización del producto.

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.

B) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.1.7. OCREVUS

Expediente : 20115374
Radicado : 2016134647
Fecha : 23/09/2016
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial contiene 300 mg de ocrelizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) para suprimir las recaídas y la progresión de la enfermedad (actividad de la enfermedad clínica y subclínica).

Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el deterioro de la velocidad de marcha.

Contraindicaciones: Ocrevus está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)
Ocrevus se asocia a RRI, que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos.

Los síntomas de una RRI pueden presentarse en cualquier infusión, pero se han registrado más frecuentemente durante la primera. Las RRI pueden producirse en un

plazo de 24 horas desde la infusión. Estas reacciones pueden manifestarse por prurito, exantema, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, náuseas y taquicardia. Se debe observar a los pacientes tratados con OCREVUS durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión para detectar cualquier signo o síntoma de una RRI [3, 4, 5]. Los médicos deben advertir a los pacientes de que las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas agudas al fármaco). Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad agudas (mediadas por IgE) de tipo 1.

Para obtener información sobre la premedicación para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRI, véase el apartado 2.2 Posología y forma de administración). Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión.

En lo que respecta a los pacientes que sufran síntomas de RRI potencialmente mortales, graves o de leves a moderadas, véase el apartado 2.2 Posología y forma de administración - Ajustes de la infusión durante el tratamiento.

Si el paciente sufre síntomas pulmonares graves (por ejemplo: broncoespasmo, crisis asmática), se interrumpirá la infusión inmediata y permanentemente. Después de administrar tratamiento sintomático, se debe vigilar al paciente hasta que se hayan resuelto los síntomas pulmonares, ya que se puede producir un empeoramiento después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos.

Durante las infusiones de Ocrevus puede producirse hipotensión arterial como síntoma de una reacción relacionada con la infusión. En consecuencia, se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión y durante cada infusión de Ocrevus. No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (clases III y IV de la escala de la New York Heart Association).

Reacciones de hipersensibilidad

No se han notificado reacciones de hipersensibilidad con Ocrevus en los ensayos clínicos comparativos [6].

Desde el punto de vista de los síntomas, puede ser difícil distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las RRI. Durante cualquier infusión puede producirse una reacción de hipersensibilidad, aunque generalmente no se presentan en la primera. En infusiones posteriores, si aparecen síntomas más graves que los anteriores o surgen nuevos síntomas graves, se debe considerar cuanto antes una posible reacción de hipersensibilidad. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante una infusión,

se detendrá la infusión inmediata y permanentemente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab mediada por IgE no deben ser tratados.

Infecciones

En pacientes con una infección activa se debe retrasar la administración de Ocrevus hasta que se haya resuelto la infección.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

No se han identificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) en ensayos clínicos con OCREVUS. Se han observado casos de infección por el virus de John Cunningham (virus JC), que dio lugar a una LEMP en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 y otras terapias de la esclerosis múltiple y se asoció a factores de riesgo (por ejemplo: población de pacientes, politerapia con inmunosupresores). Sin embargo, no puede descartarse el riesgo de LEMP. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas iniciales de LEMP —que pueden incluir cualquier signo o síntoma neurológico de nueva aparición, o el empeoramiento de los ya existentes—, dado que pueden ser similares a los de una recaída de la esclerosis múltiple.

Se considerará la evaluación de la LEMP, que incluye la resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente con contraste (en comparación con la RMN previa al tratamiento), la realización de análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para confirmar la presencia de ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas.

Se suspenderá la administración de Ocrevus si se sospecha una LEMP; de confirmarse, se retirará definitivamente el tratamiento.

Reactivación de la hepatitis B

No se notificaron casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Ocrevus. En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 se han notificado casos de reactivación del VHB, que en ocasiones provocó una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con Ocrevus se deben realizar pruebas de detección del VHB a todos los pacientes, según las pautas locales. No se debe tratar con Ocrevus a los pacientes con infección activa por el VHB (es decir, una infección activa confirmada por los resultados positivos en las pruebas de detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBsAg] y de los anticuerpos anti-HB. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas (es decir, negativos para el HBsAg [HBsAg-] y positivos para el anticuerpo contra el antígeno nuclear del VHB [HBcAb+]); los portadores del VHB [HBsAg+] deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento, y se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

que se realizaron para evaluar la eficacia y la seguridad de Ocrevus en adultos con EMR. En ambos estudios, los pacientes recibieron Ocrevus en dosis de 600 mg ($n = 825$), cada 6 meses (la primera dosis se administró en 2 infusiones i.v. de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, y todas las dosis posteriores en una infusión única de 600 mg), o interferón (IFN) β -1a en dosis de 44 μg ($n = 826$) por vía subcutánea (s.c.) 3 veces por semana. El periodo comparativo del estudio duró 96 semanas (4 dosis de Ocrevus) [3, 4].

Esclerosis múltiple progresiva primaria

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de un estudio comparativo con placebo (WA25046) que se realizó para evaluar la eficacia y la seguridad de Ocrevus en adultos con EMPP. Se administró a los pacientes Ocrevus en dosis de 600 mg ($n = 486$) o placebo ($n = 239$) cada 6 meses (la dosis se administró en 2 infusiones de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, durante todo el estudio) [5].

Se utilizaron las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de frecuencia.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas asociadas a Ocrevus (en pacientes con EMR o EMPP) con una incidencia $\geq 2\%$ y superior que la registrada con el fármaco de comparación 1 [6, 31]

Reacción adversa (MedDRA)	EMR WA21092 y WA21093 agrupados		EMPP WA25046 ²		Categoría de frecuencia (OCREVUS)
	OCREVUS n = 825	Interferón β-1a n = 826	OCREVUS n = 486	Placebo n = 239	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
Reacciones relacionadas con la infusión ⁴	283 (34,3 %)	82 (9,9 %)	195 (40,1 %)	61 (25,5 %)	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección respiratoria de vías altas	125 (15,2 %)	88 (10,7 %)	59 (12,1 %)	14 (5,9 %)	Muy frecuente
Rinofaringitis	123 (14,9 %)	84 (10,2 %)	117 (24,1 %)	67 (28,0 %)	Muy frecuente
Sinusitis	46 (5,6 %)	45 (5,4 %)	19 (3,9 %)	7 (2,9 %)	Frecuente
Bronquitis	42 (5,1 %)	29 (3,5 %)	31 (6,4 %)	15 (6,3 %)	Frecuente
Gripe	38 (4,6 %)	39 (4,7 %)	57 (11,7 %)	20 (8,4 %)	Muy frecuente
Herpes bucal	25 (3,0 %)	18 (2,2 %)	13 (2,7 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección respiratoria	19 (2,3 %)	17 (2,1 %)	11 (2,3 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección vírica	18 (2,2 %)	23 (2,8 %)	15 (3,1 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Herpes zóster	17 (2,1 %)	8 (1,0 %)	8 (1,6 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Conjuntivitis	9 (1,1 %)	5 (0,6 %)	10 (2,1 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
Celulitis	7 (0,8 %)	5 (0,6 %)	11 (2,3 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	25 (3,0 %)	12 (1,5 %)	34 (7,0 %)	8 (3,3 %)	Frecuente
Catarro	0	0	10 (2,1 %)	2 (0,8 %)	Frecuente

1 Interferón β-1a, 44 µg s.c. o placebo.

2 Los pacientes con EMPP fueron aleatorizados en una proporción 2:1 (Ocrevus:placebo).

3 Los síntomas notificados como RRI en un plazo de 24 horas desde la infusión se describen a continuación como «reacciones relacionadas con la infusión».

Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos en pacientes con EMR y EMPP, los síntomas asociados a las RRI fueron, entre otros, los siguientes: prurito, exantema, urticaria, eritema, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, náuseas y taquicardia. En los ensayos clínicos comparativos no se produjeron RRI mortales [6].

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las RRI fueron el evento adverso más frecuente en los pacientes tratados con Ocrevus en dosis de 600 mg, con una incidencia global del 34,3 %, en comparación con una incidencia del 9,9 % en el grupo de tratamiento con el interferón β-1a (infusión de placebo). La incidencia más elevada de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,5 %) y disminuyó con el transcurso del tiempo, hasta <10 % con la dosis 4 [6, 31]. La mayoría de las RRI en ambos grupos de tratamiento fueron de leves a moderadas [6].

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la mayor incidencia de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,4 %) y disminuyó en las dosis posteriores, hasta <10 % con la dosis 4. En cada grupo, la proporción de pacientes que presentaron RRI con la primera infusión de cada dosis fue mayor que con la segunda infusión de dicha dosis [6]. La mayoría de las RRI fueron de leves a moderadas [6].

Infección

No se observó un aumento de las infecciones graves asociado al tratamiento con OCREVUS (en los pacientes con EMR, la tasa de infecciones graves fue inferior que con el interferón β -1a, y en los pacientes con EMPP la tasa fue similar a la del placebo) [6].

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR) y comparativos con placebo (EMPP), las infecciones respiratorias y las infecciones herpéticas (ambas predominantemente de leves a moderadas) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento con Ocrevus.

Infecciones respiratorias

La proporción de infecciones respiratorias fue mayor en los pacientes tratados con Ocrevus que en los que recibieron interferón y placebo. Las infecciones fueron predominantemente de leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones respiratorias de vías altas (incluida la rinofaringitis) y bronquitis [6].

Herpes: En ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las infecciones herpéticas se notificaron más frecuentemente en los pacientes tratados con OCREVUS que en los tratados con interferón β -1a: herpes zóster (2,1 % frente al 1,0 %), herpes simple (0,7 % frente al 0,1 %) y herpes bucal (3,0 % frente al 2,2 %), herpes genital (0,1 % frente al 0 %), infección por el virus del herpes (0,1 % frente al 0 %). Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas en cuanto a la intensidad, y los pacientes se recuperaron con el tratamiento habitual. No se notificó ningún caso de herpes diseminado.

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), se observó una mayor proporción de pacientes con herpes bucal (2,7 % frente al 0,8 %) en el grupo de tratamiento con Ocrevus.

Infecciones graves registradas en ensayos clínicos en pacientes con afecciones autoinmunitarias distintas de la esclerosis múltiple

El uso de OCREVUS en combinación con medicamentos inmunosupresores administrados concomitantemente (por ejemplo: tratamiento prolongado con esteroides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME] tanto biológicos como no biológicos, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, azatioprina) se ha estudiado en otras afecciones autoinmunitarias.

La mayoría de los datos disponibles proceden de estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide (AR), donde se observó un desequilibrio en cuanto a las infecciones graves (neumonía atípica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por el virus de la varicela, tuberculosis e histoplasmosis, entre otras) en el grupo tratado con OCREVUS más un inmunosupresor. En raras ocasiones, algunas de estas infecciones fueron mortales. Se notificaron infecciones graves con mayor frecuencia en el grupo que recibió el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 1000 mg que en el grupo tratado con el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 400 mg o que en el grupo que recibió el inmunosupresor y placebo.

Los factores de riesgo de padecer infecciones graves en estos estudios fueron otras afecciones concomitantes, el uso prolongado de inmunosupresores o esteroides y el hecho de ser un paciente procedente de Asia.

Alteraciones analíticas

Inmunoglobulinas: El tratamiento con Ocrevus redujo las inmunoglobulinas totales durante el periodo comparativo de los estudios; dicha disminución se debió principalmente a la reducción de las IgM, sin que hubiera una asociación aparente con las infecciones graves.

En los estudios comparativos con tratamiento activo (EMR), la proporción de pacientes que al inicio del estudio tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) en el grupo de tratamiento con Ocrevus fue del 0,5 %, 1,5 % y 0,1 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 96 fue del 1,5 %, 2,4 % y 16,5 % respectivamente.

En el estudio comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que, al inicio del estudio, tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en el grupo de tratamiento con Ocrevus fue del 0,0 %, 0,2 % y 0,2 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con Ocrevus con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 120 fue del 1,1 %, 0,5 % y 15,5 % respectivamente.

Neutrófilos: En el periodo de tratamiento comparativo con tratamiento activo (EMR), se observó una cifra baja de neutrófilos en el 14,7 % de los pacientes tratados con OCREVUS, en comparación con el 40,9 % de los pacientes tratados con interferón β -1a. En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que presentaban una cifra de neutrófilos baja fue ligeramente mayor con OCREVUS (12,9 %) que con el placebo (10,0 %).

La mayoría de los casos de disminución de los neutrófilos fueron pasajeros (sólo se observó en una ocasión en un paciente dado tratado con Ocrevus) y, en cuanto a la intensidad, fueron de grado 1 o 2.

En general, cerca del 1 % de los pacientes del grupo de Ocrevus tenían una neutropenia de grado 3 o 4, que no se asoció temporalmente con ninguna infección.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas, pues no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP o con otras enzimas metabolizadoras o transportadores.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración

Información general

Premedicación para las reacciones relacionadas con la infusión. Se debe premedicar a los pacientes con 100 mg de metilprednisolona i.v. (o su equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada infusión de OCREVUS, con el propósito de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) [3, 4, 5].

Se recomienda administrar premedicación adicional con un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión de Ocrevus para reducir más la frecuencia y la gravedad de las RRI. También puede considerarse la adición de un antipirético (por ejemplo: paracetamol) [3, 4, 5].

Administración de Ocrevus: Ocrevus se administra en infusión i.v. a través de una vía exclusiva, bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado con acceso al soporte médico apropiado para tratar reacciones graves, como las RRI graves. Las infusiones de OCREVUS no deben administrarse en inyección i.v. lenta o rápida [3, 4, 5]. Se utilizará solución de cloruro de sodio al 0,9 % como vehículo de la infusión. Cuando una infusión i.v. no pueda completarse el mismo día, el líquido restante en la bolsa de infusión debe desecharse.

Se debe observar al paciente durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión [3, 4, 5].

Dosis inicial: Ocrevus se administra mediante infusión i.v. en dosis de 600 mg cada 6 meses.

La dosis inicial de 600 mg se administra en 2 infusiones i.v. separadas: primero una infusión de 300 mg, seguida, 2 semanas después, por la segunda infusión de 300 mg.

Dosis posteriores: Las dosis posteriores de OCREVUS se administran en una infusión i.v. única de 600 mg cada 6 meses.

Entre cada dosis de Ocrevus y la siguiente se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses [3, 4, 5].

Tabla 1 Dosis y pauta posológica de OCREVUS

		Cantidad de OCREVUS que debe administrarse*	Instrucciones para la infusión
Dosis inicial (600 mg) dividida en 2 infusiones	Infusión 1	300 mg en 250 ml	- Se inicia la infusión a una velocidad de 30 ml/h. - Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 30 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 180 ml/h. - Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 2,5 h.
	Infusión 2 (2 semanas después)	300 mg en 250 ml	
Dosis posteriores** (600 mg) una vez cada 6 meses	Infusión única	600 mg en 500 ml	- Se inicia la infusión a una velocidad de 40 ml/h. - Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 40 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 200 ml/h. - Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 3,5 h.

* Las soluciones de OCREVUS para infusión i.v. se preparan mediante dilución del producto farmacéutico en una bolsa de infusión que contenga cloruro de sodio al 0,9 %, hasta alcanzar una concentración final del fármaco de aproximadamente 1,2 mg/ml.

** La primera infusión única debe administrarse 6 meses después de la infusión 1 de la dosis inicial.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una infusión prevista de OCREVUS, se administrará cuanto antes, sin esperar hasta la siguiente dosis prevista. El intervalo de tratamiento de OCREVUS debe mantenerse entre las dosis [3, 4, 5].

Ajustes de la infusión durante el tratamiento

No se recomienda reducir la dosis de Ocrevus.

En caso de RRI durante cualquier infusión, véanse los ajustes siguientes [3, 4, 5]. En el apartado 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión, se presenta más información sobre las RRI.

Reacciones relacionadas con la infusión potencialmente mortales

Se suspenderá de inmediato la administración de Ocrevus si durante una infusión aparecen signos de una RRI potencialmente mortal o incapacitante, como una reacción de hipersensibilidad aguda o un síndrome de dificultad respiratoria aguda. El paciente debe recibir el tratamiento de soporte pertinente. En estos pacientes se retirará permanentemente Ocrevus.

Reacciones graves relacionadas con la infusión

Si el paciente sufre una reacción grave relacionada con la infusión o un complejo de sofocos, fiebre y dolor de garganta, se interrumpirá de inmediato la infusión y se administrará tratamiento sintomático. La infusión se reanudará únicamente cuando se

hayan resuelto todos los síntomas. Al reanudar la infusión, la velocidad inicial debe ser la mitad de la velocidad de infusión que se estaba utilizando cuando comenzó la reacción. Reacciones relacionadas con la infusión de leves a moderadas

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión de leve a moderada (por ejemplo, cefalea), la velocidad de infusión debe reducirse a la mitad de la velocidad que se estaba utilizando al comenzar el evento. Esta velocidad reducida debe mantenerse durante 30 minutos como mínimo. Si se tolera, la velocidad de infusión puede aumentarse después conforme a la pauta de infusión inicial del paciente.

En el apartado 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión, se presenta una descripción completa de los síntomas asociados a las RRI.

Pautas posológicas especiales

Pacientes pediátricos

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en niños y adolescentes (<18 años).

Pacientes geriátricos

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en pacientes con insuficiencia renal. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia hepática. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

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 entidad molecular
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002
- Información para prescribir e inserto versión Julio de 2016 – CDS 2.0

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.

**3.1.1.8. STRENSIQ 40 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE
STRENSIQ 100 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 20106677
Radicado : 2016030931 / 2016136575
Fecha : 27/09/2016
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.
Fabricante : Ajinomoto Althea Inc.

Composición:

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

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

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad:

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

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

Reacción a la inyección:

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

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

Craneosinostosis:

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

Calcificación ectópica:

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

Hormona paratiroidea y calcio en suero:

La concentración de hormona paratiroidea en suero puede aumentar en los pacientes con hipofosfatasa que reciben asfotasa alfa, de forma más pronunciada durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Se recomienda vigilar la concentración de hormona

paratiroidea y calcio en suero en los pacientes en tratamiento con asfotasa alfa. Puede ser necesario administrar suplementos de calcio y vitamina D oral.

Aumento de peso desproporcionado:

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

Excipientes:

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

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

Tabla de reacciones adversas:

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos en 71 pacientes (edades de 1 día a 66 años). Las reacciones adversas con asfotasa alfa se presentan según el sistema de clasificación de órganos y término preferente utilizando la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Celulitis en el lugar de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Aumento de la tendencia a hematomas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hipoestesia oral
		Náuseas
	Muy frecuentes	Eritema

neutralizantes) fue de naturaleza variada en el tiempo. No se ha demostrado que el desarrollo de anticuerpos afecte a la eficacia clínica o a la seguridad.

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

Sobredosis:

No hay experiencia de sobredosis con asfotasa alfa.

Interacciones:

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

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

Embarazo:

No hay datos relativos al uso de asfotasa alfa en mujeres embarazadas.

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

Lactancia:

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

Fertilidad:

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

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	40 mg	1,00 ml	1 ml
50				50 mg	0,50 ml	0,8 ml
60				60 mg	0,60 ml	0,8 ml
70				70 mg	0,70 ml	0,8 ml
80				80 mg	0,80 ml	0,8 ml
90				90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
100				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

Insuficiencia hepática y renal:

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

Pacientes adultos:

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

Personas de edad avanzada:

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

Vía de Administración:

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. 2016009111, emitido mediante Acta No.

15 de 2016, numeral 3.1.1.16 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

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

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

3.1.1.9. REPATHA® 140 mg/mL

Expediente : 20108485
Radicado : 2016053524 / 2016145324
Fecha : 14/10/2016
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición: Cada 1.0 mL de solución contiene 140 mg de evolocumab (140 mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Repatha® está indicado como terapia complementaria a la dieta y dosis máximas toleradas de estatinas para el tratamiento de adultos con:

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe);
- Enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta (ECVAS manifiesta).

Quienes requieren reducciones adicionales de colesterol LDL (LDL-C).

Repatha está indicado en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) como terapia complementaria a la dieta y otros tratamientos hipolipemiantes de reducción de lípidos LDL (p.ej estatinas, ezetimibe, aféresis de LDL) quienes requieren terapia adicional de reducción de colesterol LDL.

Contraindicaciones: Repatha está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad seria a Repatha.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones Alérgicas

Se han informado reacciones de hipersensibilidad (p. ej., erupción, urticaria) en pacientes tratados con Repatha, incluidas algunas que conllevaron a interrupción de la terapia. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, interrumpir el tratamiento con Repatha, utilizar el tratamiento de referencia y monitorear hasta que los signos y síntomas se resuelvan.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se discuten también en otras secciones del etiquetado:

- Reacciones Alérgicas

Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las frecuencias en los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las frecuencias observadas en la práctica clínica.

Repatha no está indicado para utilización en pacientes sin hipercolesterolemia familiar o Ecvas.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Repatha en 8 ensayos controlados con placebo que incluyeron 2.651 pacientes tratados con Repatha, incluidos 557 expuestos durante 6 meses y 515 expuestos durante 1 año (mediana de la duración del tratamiento de 12 semanas). La edad promedio de la población fue 57 años, 49% de la población eran mujeres, 85% Blancos, 6% Negros, 8% Asiáticos y 2% de otras razas.

Reacciones Adversas en un Ensayo Controlado de 52 Semanas

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 52 semanas (Estudio 2), 599 pacientes recibieron 420 mg de Repatha vía subcutánea una vez al mes. La edad promedio fue 56 años (rango: 22 a 75 años), 23% eran mayores de 65 años, 52% eran mujeres, 80% Blancos, 8% Negros, 6% Asiáticos, y 6% Hispanos. En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas informadas en al menos 3% de los pacientes tratados con REPATHA y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en el Estudio 2. Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en 2,2% de los pacientes tratados con REPATHA y 1% de los pacientes tratados con placebo. La reacción adversa más frecuente que conllevó a la interrupción del tratamiento con

REPATHA y que se presentó a una frecuencia mayor que con placebo fue mialgia (0,3% versus 0% para REPATHA y placebo, respectivamente).

Tabla 1. Reacciones Adversas que Ocurrieron en 3% o más de los Pacientes Tratados con REPATHA y con Mayor Frecuencia que con Placebo en el Estudio 2

	Placebo (N = 302) %	REPATHA (N = 599) %
Nasofaringitis	9,6	10,5
Infección en las vías respiratorias altas	6,3	9,3
Influenza	6,3	7,5
Dolor de espalda	5,6	6,2
Reacciones en el área de inyección†	5,0	5,7
Tos	3,6	4,5
Infección en las vías urinarias	3,6	4,5
Sinusitis	3,0	4,2
Cefalea	3,6	4,0
Mialgia	3,0	4,0
Mareo	2,6	3,7
Dolor musculoesquelético	3,0	3,3
Hipertensión	2,3	3,2
Diarrea	2,6	3,0
Gastroenteritis	2,0	3,0

†incluye eritema, dolor, hematomas

Reacciones Adversas en Siete Ensayos Controlados Agrupados de 12 Semanas

En siete ensayos agrupados, controlados con placebo, aleatorizados, doble ciegos de 12 semanas, 993 pacientes recibieron 140 mg de REPATHA vía subcutánea cada 2 semanas y 1059 pacientes recibieron 420 mg de Repatha vía subcutánea mensualmente. La edad promedio fue 57 años (rango: 18 a 80 años), 29% tenían más de 65 años de edad, 49% eran mujeres, 85% Blancos, 5% Negros, 9% Asiáticos, y 5% Hispanos. En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas informadas en al menos 1% de los pacientes tratados con REPATHA, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 2. Reacciones Adversas que Ocurrieron en Más del 1% de los Pacientes tratados con REPATHA y con Mayor Frecuencia que con Placebo en los Estudios Agrupados de 12 Semanas

	Placebo (N = 1.224)	REPATHA [†] (N = 2.052)
	%	%
Nasofaringitis	3,9	4,0
Dolor de espalda	2,2	2,3
Infección en las vías respiratorias altas	2,0	2,1
Artralgia	1,6	1,8
Náusea	1,2	1,8
Fatiga	1,0	1,6
Espasmos musculares	1,2	1,3
Infección en las vías urinarias	1,2	1,3
Tos	0,7	1,2
Influenza	1,1	1,2
Contusión	0,5	1,0

[†]140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes combinados

Reacciones Adversas en Ocho Ensayos Agrupados Controlados (Siete Ensayos de 12 Semanas y Un Ensayo de 52 Semanas)

Las reacciones adversas descritas a continuación son de una combinación de un ensayo de 52 semanas (Estudio 2) y siete ensayos de 12 semanas. El promedio y la mediana de las duraciones de la exposición a REPATHA en esta combinación de ocho ensayos fueron 20 semanas y 12 semanas, respectivamente.

Reacciones Locales en el Área de Inyección

Las reacciones en el área de inyección ocurrieron en 3,2% y 3,0% de los pacientes tratados con Repatha y en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones más frecuentes en el área de inyección fueron eritema, dolor, y hematomas. Las proporciones de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones locales en el área de inyección en los pacientes tratados con Repatha y los pacientes tratados con placebo fueron 0,1% y 0%, respectivamente.

Reacciones Alérgicas

Las reacciones alérgicas ocurrieron en 5,1% y 4,7% de los pacientes tratados con Repatha y los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones alérgicas

más frecuentes fueron erupción (1,0% versus 0,5% para Repatha y placebo, respectivamente), eczema (0,4% versus 0,2%), eritema (0,4% versus 0,2%), y urticaria (0,4% versus 0,1%).

Eventos Neurocognitivos

En los ensayos controlados con placebo, se informaron eventos neurocognitivos en 0,2% o menos de los pacientes tratados con Repatha y los pacientes tratados con placebo.

Niveles Bajos de LDL-C

En una agrupación de ensayos controlados con placebo y controlados con activo, así como en los estudios de extensión abiertos que siguieron a éstos, un total de 1.988 pacientes tratados con Repatha presentaron al menos un valor de LDL-C < 25 mg/dL. No se realizaron cambios en la terapia de base de modificación de lípidos como respuesta a los valores bajos de LDL-C, y no se modificó o interrumpió la administración de Repatha con base en ello. Aunque no se identificaron en estos ensayos consecuencias adversas del LDL-C muy bajo, se desconocen los efectos a largo plazo de los niveles muy bajos del LDL-C inducidos por Repatha.

Eventos Musculoesqueléticos

Se informaron reacciones adversas musculoesqueléticas en 14,3% de los pacientes tratados con Repatha y 12,8% de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron a una frecuencia mayor que con placebo fueron dolor de espalda (3,2% versus 2,9% para Repatha y placebo, respectivamente), artralgia (2,3% versus 2,2%), y mialgia (2,0% versus 1,8%).

Reacciones Adversas en Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 12 semanas, de 49 pacientes con HFHo (Estudio 4), 33 pacientes recibieron 420 mg de REPATHA vía subcutánea una vez al mes [ver Estudios Clínicos (11.3)]. La edad promedio fue 31 años (rango: 13 a 57 años), 49% eran mujeres, 90% Blancos, 4% Asiáticos, y 6% de otras razas. Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos dos (6,1%) de los pacientes tratados con REPATHA, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo, incluyeron:

- Infecciones en las vías respiratorias altas (9,1% versus 6,3%)
- Influenza (9,1% versus 0%)
- Gastroenteritis (6,1% versus 0%)
- Nasofaringitis (6,1% versus 0%)

Interacciones:

Estudios de Interacción Medicamentosa

En pacientes coadministrados con un régimen de estatinas de alta intensidad se observó una disminución de aproximadamente 20% en la Cmax y el ABC de evolocumab. Esta diferencia no es clínicamente significativa y no impacta las recomendaciones de dosificación.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y administración

Dosis Recomendada

La dosis subcutánea recomendada de Repatha en pacientes con HFHe o pacientes con hiperlipidemia primaria con ECVAS manifiesta establecida es 140 mg cada 2 semanas Ó 420 mg una vez al mes. Cuando se modifican los regímenes de dosis, administrar la primera dosis del nuevo régimen la siguiente fecha programada del régimen anterior.

La dosis subcutánea recomendada de Repatha en pacientes con HFHo es 420 mg una vez al mes. En pacientes con HFHo, se deberá medir los niveles de LDL C 4 a 8 semanas después de iniciar Repatha, ya que la respuesta a la terapia dependerá del nivel de la función de los receptores LDL.

Si una de las dosis de cada 2 semanas o una vez al mes se olvida tomar, deberá instruírsele al paciente para:

- Administrar Repatha tan pronto como sea posible si faltan más de 7 días para la siguiente dosis programada, ó
- Omitir la dosis olvidada y se administre la siguiente dosis de acuerdo con el cronograma original.

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. 2016010282 emitido mediante Acta No. 15 de 2016 numeral 3.1.1.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva entidad química forma farmacéutica y concentración.
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002
- Inserto versión 1 Octubre de 2016
- Información para prescribir versión 1 Octubre de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta el concepto emitido en el Acta No. 25 de 2016, numeral 3.8.1., 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 1.0 mL de solución contiene 140 mg de evolocumab (140mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Hiperlipidemia Primaria:

Indicado como adyuvante de la dieta y dosis máximas toleradas de estatina para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieren disminución adicional de colesterol LDL (LDL-C).

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota:

Indicado como adyuvante de la dieta y otras terapias hipolipemiantes (por ejemplo, estatinas, ezetimibe, aféresis de LDL) en adultos o adolescentes a partir de los 13 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH) que requieren disminución adicional de colesterol LDL (LDL-C).

El efecto de evolocumab sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular no está determinado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento

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.

Reacciones adversas:

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.

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

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

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.4.0.N10

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

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para Prescribir a las indicaciones y contraindicaciones 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

3.1.1.10. KEYTRUDA

Expediente : 20105869
Radicado : 2016020722 / 2016067110 / 2016145112
Fecha : 13/10/2016
Interesado : Merck Sharp and Dohme Colombia S.A.S.
Fabricante : Schering Pough (Brinny) Co

Composición: Cada mL contiene 25mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), cuyos tumores expresan PD-L1, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia aprobada para estas aberraciones antes de recibir Keytruda

Contraindicaciones: Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron Keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y administrar corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos siguiendo la disminución de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día

de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada Inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] prednisona o su equivalente, seguido de una reducción de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los pacientes tratados con Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome Guillain-Barré, pancreatitis y reacciones cutáneas severas (1.4%).

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones severas a la infusión en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Reacciones adversas: Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue investigada en tres estudios aleatorizados, controlados (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010) para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico o NSCLC metastásico y en un estudio (KEYNOTE-001) de etiqueta abierta, no controlado para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable o cáncer metastásico NSCLC. En total se trataron, 1567 pacientes con melanoma (699 previamente tratados con ipilimumab y 868 naïve a ipilimumab) y 1232 pacientes con NSCLC. La seguridad se describe para la población combinada de 2799 pacientes (estudiado a través de tres dosis; 2 mg/kg cada 3 semanas y 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas). La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más.

Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 1 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 1: Reacción Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2117				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

Endocrinopatías: La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 ± meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un (<0.1%) paciente suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+

meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

La tabla 2 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratado con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 2: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a la dosis recomendada en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3-4*	Todos los Grados (%)	Grado 3-4*
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron Keytruda a dosis de 2 mg/kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes naïve a ipilimumab y los pacientes sin terapia previa con ipilimumab.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC tratados con Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

	KEYTRUDA 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3*	Todos los Grados (%)	Grado 3*
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	14	<1	7	0
Sarpullido	11	0	3	<1

*De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Interacciones: No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal sobre la interacción farmacológica con Keytruda. Dado que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, se espera que no haya interacciones metabólicas entre medicamentos.

Se debe evitar el uso de corticoides o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con Keytruda debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de Keytruda. Sin embargo, los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar Keytruda para el tratamiento de reacciones adversas mediadas inmunológicamente.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

General

Selección de Pacientes

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Keytruda, deben ser seleccionados en base a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de Keytruda es de 2 mg/kg administrada por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes deben ser tratados con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

Interrumpir Keytruda por reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo:

- Neumonitis - moderada (Grado 2; National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v.4))
- Colitis - moderada o severa (Grado 2 o 3)
- Nefritis - moderada (Grado 2)
- Endocrinopatías - severas o potencialmente mortales (Grado 3 o 4)
- Hepatitis asociada con:
 - o Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) o de la alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN.

Reanudar Keytruda en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1.

Suspender permanentemente Keytruda:

- Si la dosis del corticoide no puede reducirse a ≤ 10 mg de prednisona o su equivalente por día, durante 12 semanas
- Si la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1, en las 12 semanas siguientes a la administración de la última dosis de Keytruda
- Si ocurre otro episodio de cualquier toxicidad severa
- Por reacciones adversas, incluyendo:
 - o Toxicidad que represente peligro para la vida (Grado 4), excepto endocrinopatías que mejoren a Grado 2 o menos y que se controlen con hormonas de reemplazo

- o Neumonitis mediada inmunológicamente, severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4) o moderada y recurrente (Grado 2)
- o Nefritis mediada inmunológicamente, de intensidad severa o que compromete la vida (Grado 3 o 4)
- o Hepatitis mediada inmunológicamente asociada con:
 - AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN
 - Para pacientes con metástasis hepática que inicien tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de la AST o ALT, si la AST o la ALT aumentan $\geq 50\%$ con respecto al valor basal y dura ≥ 1 semana
- o Reacciones severas o potencialmente mortales, relacionadas con la infusión (Grado 3 o 4)

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de Keytruda a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Keytruda y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μm , estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

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. 2016009444 emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.1.15, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01 2016
- Información para prescribir versión 01 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.1.15., 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 mL contiene 25 mg de pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), cuyos tumores expresan PD-L1 (>50 % determinado mediante una prueba validada) y no expresan las aberraciones EGFR o ALK y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia aprobada para estas aberraciones antes de recibir Keytruda

Contraindicaciones: Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron Keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y administrar corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos siguiendo la disminución de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada Inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] prednisona o su equivalente, seguido de una reducción de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los pacientes tratados con Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome Guillain-Barré, pancreatitis y reacciones cutáneas severas (1.4%).

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones severas a la infusión en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Reacciones adversas: Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue investigada en tres estudios aleatorizados, controlados (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010) para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico o NSCLC metastásico y en un estudio (KEYNOTE-001) de etiqueta abierta, no controlado para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable o cáncer metastásico NSCLC. En total se trataron, 1567 pacientes con melanoma (699 previamente tratados con ipilimumab y 868 naïve a ipilimumab) y 1232 pacientes con NSCLC. La seguridad se describe para la población combinada de 2799 pacientes (estudiado a través de tres dosis; 2 mg/kg cada 3 semanas y 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas). La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153

pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más.

Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 1 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 1: Reacción Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2117				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

Endocrinopatías: La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 ± meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un (<0.1%) paciente suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses

(rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

La tabla 2 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratado con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 2: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a la dosis recomendada en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron Keytruda a dosis de 2 mg/kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes naïve a ipilimumab y los pacientes sin terapia previa con ipilimumab.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC tratados con Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	14	<1	7	0
Sarpullido	11	0	3	<1

*De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Interacciones: No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal sobre la interacción farmacológica con Keytruda. Dado que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, se espera que no haya interacciones metabólicas entre medicamentos.

Se debe evitar el uso de corticoides o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con Keytruda debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de Keytruda. Sin embargo, los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar Keytruda para el tratamiento de reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

General

Selección de Pacientes

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Keytruda, deben ser seleccionados en base a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de Keytruda es de 2 mg/kg administrada por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes deben ser tratados con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

Interrumpir Keytruda por reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo:

- Neumonitis - moderada (Grado 2; National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v.4))
- Colitis - moderada o severa (Grado 2 o 3)
- Nefritis - moderada (Grado 2)
- Endocrinopatías - severas o potencialmente mortales (Grado 3 o 4)
- Hepatitis asociada con:
 - o Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) o de la alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN.

Reanudar Keytruda en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1.

Suspender permanentemente Keytruda:

- Si la dosis del corticoide no puede reducirse a ≤ 10 mg de prednisona o su equivalente por día, durante 12 semanas
- Si la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1, en las 12 semanas siguientes a la administración de la última dosis de Keytruda
- Si ocurre otro episodio de cualquier toxicidad severa
- Por reacciones adversas, incluyendo:
 - o Toxicidad que represente peligro para la vida (Grado 4), excepto endocrinopatías que mejoren a Grado 2 o menos y que se controlen con hormonas de reemplazo
 - o Neumonitis mediada inmunológicamente, severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4) o moderada y recurrente (Grado 2)
 - o Nefritis mediada inmunológicamente, de intensidad severa o que compromete la vida (Grado 3 o 4)
 - o Hepatitis mediada inmunológicamente asociada con:
 - AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN
 - Para pacientes con metástasis hepática que inicien tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de la AST o ALT, si la AST o la ALT aumentan $\geq 50\%$ con respecto al valor basal y dura ≥ 1 semana
 - o Reacciones severas o potencialmente mortales, relacionadas con la infusión (Grado 3 o 4)

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de Keytruda a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Keytruda y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C ; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera,

permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.

- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa

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 la indicación aprobada en este numeral.

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.

3.1.1.11. FETZIMA™ 20 mg FETZIMA™ 40 mg

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 30 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1

SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

FETZIMA™ 80 mg
FETZIMA™ 120 mg

Expediente : 20115382
 Radicado : 2016134764
 Fecha : 23/09/2016
 Interesado : Allergan de Colombia S.A

Composición:

Cada capsulas de liberación prolongada contiene 20 mg de levomilnacipran clorhidrato
 Cada capsulas de liberación prolongada contiene 40 mg de levomilnacipran clorhidrato
 Cada capsulas de liberación prolongada contiene 80 mg de levomilnacipran clorhidrato
 Cada capsulas de liberación prolongada contiene 120 mg de levomilnacipran clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento del trastorno depresivo mayor

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a levomilnacipran, a clorhidrato de milnacipran o a cualquier excipiente en la formulación.

Está contraindicado el uso de IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos con Fetzima o antes de 7 días luego de la suspensión del tratamiento con Fetzima debido a un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico. También está contraindicado el uso de Fetzima en los 14 días luego de detener un IMAO que esté destinado a tratar trastornos psiquiátricos.

Iniciar Fetzima en un paciente que se encuentre en tratamiento con algunos IMAO, tales como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa también es una contraindicación debido a un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico.

Precauciones y advertencias:

Ideación y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y jóvenes adultos
 Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideación y comportamiento suicida (tendencia suicida) o cambios inusuales en el comportamiento, ya sea que se encuentren o no en tratamiento con medicamentos antidepresivos y este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de algunos otros trastornos psiquiátricos y, son estos trastornos en sí, los mayores predictores de suicidio. Sin embargo, existe una preocupación de larga data de que los antidepresivos pueden tener un papel en la inducción del empeoramiento de la depresión y la aparición de tendencias suicidas en

algunos pacientes durante la etapa inicial del tratamiento. Los análisis agrupados de estudios controlados con placebo a corto plazo de fármacos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y otros) mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (tendencia suicida) en niños, adolescentes y jóvenes adultos (de 18 a 24 años de edad) con TDM y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de tendencias suicidas con antidepresivos, en comparación con placebo, en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción con el uso antidepresivos en adultos de 65 años o más, en comparación con placebo.

Los análisis combinados de estudios controlados con placebo en niños y adolescentes con TDM, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 estudios a corto plazo de 9 fármacos antidepresivos en más de 4400 pacientes. Los análisis combinados de estudios controlados con placebo en adultos con TDM u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 estudios a corto plazo (mediana de la duración de 2 meses) de 11 fármacos antidepresivos en más de 77 000 pacientes. Se presentó una variación considerable del riesgo de tendencia suicida entre los fármacos, pero una tendencia hacia un aumento en los pacientes más jóvenes en casi todos los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de tendencias suicidas en las diferentes indicaciones, con mayor incidencia en el TDM. Sin embargo, las diferencias de riesgo (fármaco contra placebo) fueron relativamente estables dentro de los estratos de edad y en todas las indicaciones. Estas diferencias de riesgo (diferencia fármaco-placebo en el número de casos de riesgo de suicidio por cada 1000 pacientes tratados) se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1

Rango de edad	Diferencia fármaco-placebo en el número de casos de tendencias suicidas por 1000 pacientes tratados.
	Aumentos en comparación con el placebo
< 18	14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales
	Disminuciones en comparación con el placebo
25-64	1 caso menos
≥ 65	6 casos menos

No ocurrieron suicidios en ninguno de los estudios pediátricos. Se presentaron suicidios en los estudios en adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a una conclusión respecto al efecto del fármaco sobre el suicidio.

Se desconoce si el riesgo de suicidio se extiende con un uso a plazo más largo, es decir, después de varios meses. Sin embargo, existen pruebas sustanciales de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión, de que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

A todos los pacientes en tratamiento con antidepresivos por cualquier indicación, se les debe vigilar apropiadamente y observar de cerca en caso de que presenten empeoramiento clínico, tendencias suicidas y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de farmacoterapia, o en momentos de cambios de dosis, ya sean aumentos o disminuciones.

En pacientes adultos y pediátricos que se encuentran en tratamiento con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor, así como para otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, se han reportado los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía. Aunque no se ha establecido una relación causal entre la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que estos síntomas puedan ser precursores de una tendencia suicida emergente.

Se debe considerar el cambio de régimen terapéutico, incluso la posibilidad de suspender la medicación en pacientes cuya depresión empeora de forma persistente o que experimenten la aparición de tendencias suicidas o de síntomas que pudieran ser precursores de un empeoramiento de la depresión o de las tendencias suicidas, especialmente si estos síntomas son graves, de inicio abrupto, o no formaban parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Si se tomó la decisión de suspender el tratamiento, se debe disminuir la medicación tan rápido como sea posible, pero teniendo en cuenta que la interrupción abrupta puede asociarse con ciertos síntomas.

Se debe alertar a las familias y cuidadores de pacientes en tratamiento con antidepresivos para trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, acerca de la necesidad de vigilar a los pacientes en caso de aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y los otros síntomas descritos anteriormente, así como tendencias suicidas; estos síntomas se deben informar de inmediato a los profesionales de la salud. Dicha vigilancia debe incluir una observación diaria por parte de las familias y cuidadores.

Las prescripciones de FETZIMA se deben dar por la menor cantidad de cápsulas, consistente con un buen manejo del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Cribado de pacientes en busca de trastorno bipolar

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Por lo general se cree (aunque no se ha establecido en estudios controlados) que el tratamiento de un episodio de este tipo con solamente un antidepresivo puede aumentar la probabilidad de precipitar un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de

trastorno bipolar. Se desconoce si algunos de los síntomas descritos anteriormente representan una conversión de este tipo. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser adecuadamente evaluados para determinar si están en riesgo de trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada que incluya los antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Cabe señalar que el uso del FETZIMA no está aprobado en el tratamiento de la depresión bipolar.

5.2 Síndrome serotoninérgico

Se ha reportado el desarrollo de síndrome serotoninérgico potencialmente mortal con IRSN e ISRS por sí solos, pero particularmente con el uso concomitante de otros fármacos serotoninérgicos (incluidos triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona y la hierba de San Juan) y con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina (en particular IMAO, los destinados a tratar trastornos psiquiátricos pero también otros, como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, mareos, sudoración, rubor, hipertermia), síntomas neuromusculares (por ejemplo, temblores, rigidez, mioclonía, hiperreflexia, incoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómito, diarrea). Se debe vigilar a los pacientes en busca de la aparición de síndrome serotoninérgico.

Está contraindicado el uso concomitante de FETZIMA con IMAO para tratar trastornos psiquiátricos. Tampoco se debe iniciar FETZIMA en un paciente que se encuentre en tratamiento con IMAO, como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa. Todos los informes con azul de metileno que brindaron información acerca de la vía de administración, involucraron la administración intravenosa en el rango de dosis de 1 mg/kg a 8 mg/kg. Ningún reporte involucró la administración de azul de metileno por otras vías (como comprimidos o inyección local de los tejidos) o en dosis más bajas. Pueden existir circunstancias en las que sea necesario iniciar tratamiento con un IMAO, tales como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa, en un paciente que se encuentre en tratamiento con FETZIMA. Se debe suspender FETZIMA antes de iniciar tratamiento con IMAO.

Si se justifica clínicamente el uso concomitante de FETZIMA con otros fármacos serotoninérgicos, incluidos los triptanes, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, triptófano y la hierba de San Juan, se les debe explicar a los pacientes sobre un posible aumento en el riesgo de síndrome serotoninérgico, en particular durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

El tratamiento con FETZIMA y cualquier agente serotoninérgico concomitante se debe suspender inmediatamente si se producen los eventos anteriores y se debe iniciar el tratamiento sintomático de apoyo.

5.3 Presión arterial elevada

Los IRSN, incluido el FETZIMA, se han asociado con aumentos de la presión arterial. La presión arterial se debe medir antes de iniciar el tratamiento y, periódicamente, durante el tratamiento con FETZIMA. Se debe controlar la hipertensión preexistente antes de iniciar tratamiento con FETZIMA. Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con hipertensión, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares preexistentes que puedan verse comprometidos por aumentos en la presión arterial. En el caso de que los pacientes experimenten un aumento continuo de la presión arterial durante el tratamiento con FETZIMA, se debe considerar la suspensión u otra intervención médica apropiada.

La Tabla 2 muestra los cambios promedios en la presión arterial, la hipertensión continua, y los cambios ascendentes en estado hipertensivo que se observaron en los pacientes tratados con FETZIMA en los estudios a corto plazo controlados con placebo.

Tabla 2. Cambios promedios en la presión arterial, hipertensión continua y los cambios ascendentes en estado hipertensivo.

	Placebo	Fetzima (40-120mg/día)
Cambio promedio desde el inicio hasta el final del tratamiento, mmHg		
Presión sanguínea sistólica (PSS)	-0.4	3.0
Presión sanguínea diastólica (PSD)	-0.0	3.2
hipertensión continua, % pacientes		
Criterios generales: SBP $\geq$ 140mmHg y un incremento $\geq$ 15mmHg O PSD $\geq$ 90mmHg y un incremento $\geq$ 10 mmHg por al menos 3 visitas consecutivas	1.2	1.8
Criterios estrictos: SBP $\geq$ 140mmHg y un incremento $\geq$ 15mmHg Y PSD $\geq$ 90mmHg y un incremento $\geq$ 10 mmHg por al menos 3 visitas consecutivas	0.1	0.3
Cambios ascendentes en estado hipertensivo ^a , % pacientes		
Normal/Pre-hipertensiva $\rightarrow$ Etapa I/Etapa II	7.1	10.4

^a Presión sanguínea normal: PSS < 120mmHg y PSD < 80mmHg

Pre-hipertensión: PSS $\geq$ 120mmHg y $\leq$ 139mmHg o PSD $\geq$ 80mmHg y $\leq$ 89mmHg

Hipertensión Etapa I: PSS $\geq$ 140mmHg y $\leq$ 159mmHg o PSD $\geq$ 90mmHg y $\leq$ 99mmHg

Hipertensión Etapa II: PSS $\geq$ 160mmHg o PSD $\geq$ 100mmHg

En los estudios de TDM controlados con placebo a corto plazo, el aumento promedio, desde el inicio del tratamiento de la PA sistólica fue de 3 mmHg y de la PA diastólica fue

de 3,2 mmHg, en comparación con ningún cambio en el grupo con placebo. No se observaron cambios relacionados con la dosis en la presión arterial sistólica y diastólica.

En pacientes expuestos a un tratamiento abierto de un año de FETZIMA (con dosis oscilantes entre 40 y 120 mg una vez al día), el cambio promedio, desde el inicio del tratamiento de la PA sistólica fue de 3,9 mmHg y de la PA diastólica fue de 3,1 mmHg.

En los estudios controlados con placebo a corto plazo, el 11,6 % de los pacientes cumplieron los criterios de hipotensión ortostática (PAS o PAD) en el grupo con FETZIMA, en comparación con el 9,7 % del grupo con placebo. Las reducciones ortostáticas de la presión arterial ≥ 10 mmHg en la PAD se produjeron en el 5,8 %, el 6,1 % y el 9,8 % de los pacientes tratados con FETZIMA en dosis de 40, 80 y 120 mg/día, respectivamente, en comparación con el 6,2 % de los pacientes tratados con placebo.

No se ha evaluado el uso concomitante de FETZIMA con fármacos que aumentan la presión arterial y la frecuencia cardíaca; se deben utilizar estas combinaciones con precaución. No se ha evaluado de forma sistemática los efectos de FETZIMA sobre la presión arterial en pacientes con hipertensión o enfermedad cardíaca significativa. FETZIMA se debe usar con precaución en estos pacientes.

5.4 Frecuencia cardíaca elevada

El uso de IRSN, incluido el FETZIMA se ha asociado con un aumento de la frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca se debe medir antes de iniciar el tratamiento y, periódicamente, durante el tratamiento con FETZIMA. Se deben tratar las taquiarritmia y otras enfermedades cardíacas preexistentes antes de iniciar el tratamiento con FETZIMA. En el caso de que los pacientes experimenten un aumento continuo de la frecuencia cardíaca durante el tratamiento con FETZIMA, se debe considerar la suspensión u otra intervención médica apropiada.

En los estudios clínicos a corto plazo, el tratamiento con FETZIMA se relacionó con un incremento promedio de la frecuencia cardíaca de 7,4 latidos por minuto (lpm) en comparación con una disminución promedio de 0,3 lpm en los pacientes tratados con placebo. El aumento de la frecuencia cardíaca en pacientes tratados con FETZIMA que recibieron dosis de 40 mg, 80 mg y 120 mg fue de 7,2, 7,2 y 9,1 lpm.

FETZIMA no se ha evaluado de forma sistemática en pacientes con un trastorno de ritmo cardíaco.

5.5 Sangrado anormal

Los ISRS e IRSN, incluido el FETZIMA, pueden aumentar el riesgo de episodios de sangrado. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), warfarina y otros anticoagulantes pueden aumentar este riesgo. Las notificaciones de casos y los estudios epidemiológicos (de diseño de control por caso y de cohorte) demostraron una asociación entre el uso de fármacos que interfieren con la recaptación de la serotonina y la aparición de sangrado gastrointestinal. Los casos de

sangrado relacionados con los ISRS e IRSN han oscilado entre la equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias potencialmente mortales.

Los pacientes deben ser advertidos acerca del riesgo del sangrado asociado con el uso concomitante de FETZIMA y los AINE, aspirina u otros fármacos que afecten la coagulación o el sangrado.

5.6 Glaucoma de ángulo cerrado

La dilatación pupilar que ocurre tras el uso de muchos fármacos antidepresivos, incluido FETZIMA, puede desencadenar un ataque de ángulo cerrado en un paciente con ángulos anatómicamente estrechos que no tenga una iridectomía permeable.

5.7 Dificultad para orinar o retención urinaria

El efecto noradrenérgico de los IRSN, incluido FETZIMA, puede afectar la resistencia uretral. En los estudios controlados a corto plazo, se produjo vacilación urinaria en el 4 %, 5 % y el 6 % de los pacientes tratados con FETZIMA que recibieron dosis de 40, 80 y 120 mg, respectivamente, en comparación con ningún paciente en el grupo de placebo. Se recomienda precaución en el uso de FETZIMA en pacientes propensos a trastornos urinarios de tipo obstructivo. Si se desarrollan síntomas de dificultad para orinar, retención urinaria o disuria durante el tratamiento con FETZIMA, se debe tener en cuenta la posibilidad de que podrían estar relacionados con el fármaco y se debe considerar la suspensión u otra intervención médica apropiada.

5.8 Activación de manía/hipomanía

Se reportaron síntomas de manía/hipomanía en el 0,2 % de los pacientes tratados con FETZIMA y en el 0,2 % de los pacientes tratados con placebo en los estudios clínicos. También se reportó la activación de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos anímicos que fueron tratados con otros antidepresivos. Al igual que con todos los antidepresivos, utilice FETZIMA con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar, manía o hipomanía.

Los pacientes con síntomas depresivos deben ser adecuadamente analizados para determinar si presentan riesgo de trastorno, la selección debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo la historia familiar del trastorno bipolar y depresión.

5.9 Convulsiones

FETZIMA no se ha evaluado de forma sistemática en pacientes con un trastorno convulsivo. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones de los estudios clínicos. FETZIMA se debe prescribir con precaución en pacientes con trastornos convulsivos. Se reportó un caso de convulsión en estudios clínicos con FETZIMA previos a la comercialización.

5.10 Síndrome de abstinencia

Ha habido informes de eventos adversos que se presentaron después de la interrupción de antidepresivos serotoninérgicos, especialmente cuando se interrumpe de forma

abrupta, entre ellos los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (por ejemplo, parestesia, como sensaciones de choque eléctrico), ansiedad, confusión, cefalea, letargia, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. Si bien estos eventos son por lo general autolimitados, se han presentado informes de síntomas graves de abstinencia.

Vigilar a los pacientes en busca de estos síntomas al momento de interrumpir el FETZIMA. Reducir la dosis de forma gradual cuando sea posible. Si ocurren síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento, considere restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, la dosis se puede reducir, pero a un ritmo más gradual.

5.11 Hiponatremia

Aunque no se reportaron eventos adversos de hiponatremia en pacientes tratados con FETZIMA en los estudios clínicos, ha ocurrido hiponatremia como consecuencia del tratamiento con ISRS y IRSN. En muchos casos, la hiponatremia parece ser el resultado del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion). Se han reportado casos con sodio sérico menor a 110 mmol/l. Los pacientes ancianos pueden tener un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS y IRSN. Además, los pacientes en tratamiento con diuréticos o que se encuentren con depleción de volumen pueden estar en mayor riesgo. FETZIMA se debe interrumpir en pacientes con hiponatremia sintomática y se debe establecer una intervención médica apropiada. Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyen cefalea, dificultad para concentrarse, pérdida de memoria, confusión, debilidad y falta de equilibrio, lo que puede provocar caídas. Los signos y síntomas asociados con los casos más graves y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones del inserto.

- Hipersensibilidad
- Ideación y comportamientos suicidas en adolescentes y jóvenes adultos
- Síndrome serotoninérgico
- Presión arterial elevada
- Frecuencia cardíaca elevada
- Sangrado anormal
- Glaucoma de ángulo cerrado
- Vacilación o retención urinaria
- Activación de manía/hipomanía
- Convulsiones
- Síndrome de abstinencia
- Hiponatremia

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar con las tasas de los estudios clínicos de otros medicamentos y no pueden reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Exposición del paciente

Se evaluó la seguridad del FETZIMA en 2673 pacientes (18-78 años de edad), con diagnóstico de TDM, quienes participaron en estudios clínicos, lo que representa 942 pacientes-año de exposición. De entre los 2673 pacientes tratados con FETZIMA, 1583 fueron expuestos a FETZIMA en estudios a corto plazo, controlados con placebo. Existieron 825 pacientes que pasaron de estudios a corto plazo a un estudio de extensión abierto de un año.

De los 2673 pacientes expuestos a por lo menos una dosis de FETZIMA, 737 pacientes fueron expuestos al mismo durante al menos 6 meses y 367 durante un año. En estos estudios se suministró FETZIMA en dosis que oscilaban entre 40-120 mg una vez al día y se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Reacciones adversas reportadas como razones para la interrupción del tratamiento

En los estudios controlados con placebo a corto plazo para TDM, previos a la comercialización, el 9 % de los 1583 pacientes que recibieron FETZIMA (40-120 mg) interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso, en comparación con el 3 % de los 1040 pacientes tratados con placebo en dichos estudios. Las náuseas (1,5 %) fueron la reacción adversa más común que condujo a la interrupción en al menos 1 % de los pacientes tratados con FETZIMA en los estudios controlados con placebo a corto plazo.

Reacciones adversas comunes en estudios de TDM controlados con placebo

Los eventos adversos observados con mayor frecuencia en pacientes con TDM tratados con FETZIMA en estudios controlados con placebo (incidencia ≥ 5 % y al menos el doble de la tasa de placebo) fueron: náuseas, estreñimiento, hiperhidrosis, aumento de la frecuencia cardíaca, disfunción eréctil, taquicardia, vómitos y palpitaciones.

La Tabla 3 muestra la incidencia de reacciones adversas que se produjeron en ≥ 2 % de los pacientes de TDM tratados con FETZIMA y al menos el doble de la tasa de placebo en los estudios controlados con placebo.

Tabla 3 Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 2 % de los pacientes tratados con FETZIMA y al menos el doble de la tasa de pacientes tratados con placebo.

Clasificación por órganos y sistemas	Placebo (N=1040)	FETZIMA 40-120 mg/d
---	-----------------------------	--------------------------------

Término preferente	%	(N = 1583) %
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	6	17
Estreñimiento	3	9
Vómitos	1	5
Trastornos cardíacos		
Taquicardia ^a	2	6
Palpitaciones	1	5
Trastornos del sistema reproductor y las mamas^b		
Disfunción eréctil ^c	1	6
Dolor testicular ^d	< 1	4
Trastorno de la eyaculación ^e	< 1	5
Investigaciones		
Aumento de la frecuencia cardíaca ^f	1	6
Aumento de la presión arterial ^g	1	3
Trastornos renales y urinarios		
Retención urinaria	0	4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	2	9
Erupción cutánea ^h	0	2
Trastornos vasculares		
Sofoco	1	3
Hipotensión ⁱ	1	3
Hipertensión ^j	1	3
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	1	3

^a La taquicardia también incluye: taquicardia sinusal y síndrome de taquicardia ortostática postural

^b El porcentaje es relativo al número de pacientes en la categoría demográfica por sexo asociada. Menos del 2 % de pacientes de TDM de sexo femenino tratadas con FETZIMA en los estudios clínicos controlados con placebo reportaron eventos adversos relacionados con la función sexual.

^c La disfunción eréctil incluye: disfunción eréctil, disfunción eréctil orgánica y disfunción eréctil psicógena

^d El dolor testicular incluye: dolor testicular, epididimitis y vesiculitis seminal

^e Los trastornos de la eyaculación incluyen: trastornos de la eyaculación, eyaculación retardada, incapacidad para eyacular y eyaculación precoz

^f El aumento de la frecuencia cardíaca también incluye: aumento de respuesta de la frecuencia cardíaca ortostática

^g El aumento de la presión arterial también incluye: aumento de la presión arterial sistólica, aumento de la presión arterial diastólica y aumento de la presión arterial ortostática

^h La erupción cutánea también incluye: erupción cutánea generalizada, erupción maculopapular, erupción eritematosa y erupción macular

ⁱ La hipotensión también incluye: hipotensión ortostática y mareo postural

^j La hipertensión también incluye: hipertensión lábil

N = Número de pacientes en la población de seguridad

Reacciones adversas relacionadas con la dosis

En los datos agrupados de los estudios de dosis fija controlados con placebo a corto plazo, no se presentaron reacciones adversas relacionadas con la dosis (más de 2 % de incidencia global) en pacientes tratados con FETZIMA en las dosis entre 40 y 120 mg una vez al día, con la excepción de disfunción eréctil y vacilación urinaria (consultar la Tabla 4).

Tabla 4 Reacciones adversas relacionadas con la dosis

Clasificación por órganos y sistemas	Placebo	FETZIMA		
Término preferente	(N = 362) %	40 mg/d (N = 366) %	80 mg/d (N = 367) %	120 mg/d (N = 180) %
Vacilación urinaria	0	4	5	6
Disfunción eréctil ^a	2	6	8	10

^a El porcentaje es relativo al número de pacientes de sexo masculino.

N = número de pacientes en la población de seguridad

Otras reacciones adversas observadas en estudios clínicos

Otras reacciones adversas poco frecuentes, que no se describen en otras partes de la etiqueta, que se produjeron con una incidencia de < 2 % en pacientes de TDM tratados con FETZIMA, fueron:

Trastornos cardíacos: Angina de pecho; extrasístoles ventriculares y supraventriculares

Trastornos oculares: Ojo seco; visión borrosa; hemorragia conjuntival

Trastornos generales: Dolor de pecho; sed

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal; flatulencia

Trastornos de investigaciones: Aumento del colesterol en la sangre; prueba de función hepática anormal

Trastornos del sistema nervioso: Migraña; parestesia; síncope; trastornos extrapiramidales

Trastornos psiquiátricos: Agitación; enfado; bruxismo; ataque de pánico; tensión; agresión

Trastornos renales y urinarios: Polaquiuria; hematuria; proteinuria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Bostezo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Piel seca; prurito; urticaria

Interacciones:

Aparte de las interacciones medicamentosas con CYP3A4, se prevé con base en estudios in vitro, que FETZIMA tiene un bajo potencial de estar involucrado en interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente significativas.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Fármacos serotoninérgicos

Fármacos que interfieren con la hemostasia (por ejemplo, los AINE, aspirina y warfarina). La liberación de serotonina de las plaquetas desempeña un papel importante en la hemostasia. Los estudios epidemiológicos de diseño de control por caso y de cohorte demostraron una asociación entre el uso de fármacos psicotrópicos que interfieren con la recaptación de la serotonina y la aparición de sangrado gastrointestinal alto. Estos estudios también demostraron que el uso concurrente de un AINE o aspirina puede potenciar este riesgo de sangrado. Se reportó la alteración en los efectos anticoagulantes, incluido el aumento de sangrado, cuando los ISRS y los IRSN se administran en conjunto con warfarina. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que reciban tratamiento con warfarina cuando se inicia o suspende el FETZIMA.

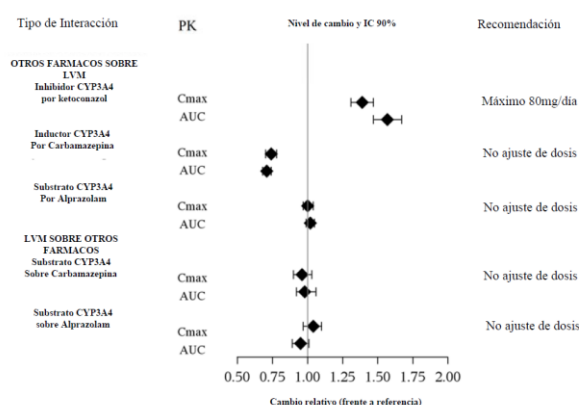
Posibilidad de que otros fármacos afecten FETZIMA

Se recomienda ajustar la dosis cuando se administre FETZIMA con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) [consultar Dosis y Administración (3.7)]. Un estudio in vivo mostró un aumento clínicamente significativo en la exposición de levomilnacipran cuando se administró FETZIMA junto con el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol (consultar la Figura 1).

No es necesario ajustar la dosis de FETZIMA cuando se administra junto con un inductor o sustrato de CYP3A4. Los estudios in vivo no mostraron ningún cambio clínicamente significativo en la exposición de levomilnacipran cuando se administró junto con el inductor de CYP3A4 carbamazepina o con el sustrato de CYP3A4 alprazolam.

No es necesario ajustar la dosis de FETZIMA cuando se administra junto con inhibidores de CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2J2, P-glicoproteína, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 u OCT2. Los estudios in vitro sugieren que las CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2J2 tuvieron contribuciones mínimas al metabolismo de levomilnacipran. Además, levomilnacipran no es un sustrato de BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 u OCT2 y es un sustrato débil de la P-gp.

Figure 1 Interacciones PK entre Levomilnacipran (LVM) y otros fármacos



Posibilidad de que el FETZIMA afecte a otros fármacos

No se recomienda ningún ajuste de dosis de la medicación concomitante cuando se administra FETZIMA con un sustrato de CYP3A4, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 u OCT2. Los estudios in vitro mostraron que levomilnacipran no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 u OCT2. El uso concomitante de FETZIMA con alprazolam o carbamazepina, sustratos de CYP3A4, no tuvo un efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas de alprazolam o carbamazepina

Agentes activos sobre el sistema nervioso central (SNC)

No se ha evaluado de forma sistemática el riesgo de utilizar FETZIMA en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC. Por consiguiente, se recomienda precaución cuando se prescriba FETZIMA en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC, incluidos aquellos que tienen un mecanismo de acción similar.

Alcohol

En un estudio in vitro, el alcohol interactuó con las propiedades de liberación prolongada del FETZIMA. Si se toma el FETZIMA con alcohol, se puede producir una liberación de fármaco acelerada pronunciada. Se recomienda que las cápsulas de liberación prolongada de FETZIMA no se tomen con alcohol

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Instrucciones generales de uso

El rango de dosis recomendado para FETZIMA es de 40 mg a 120 mg, una vez al día, con o sin alimentos. FETZIMA se debe iniciar a una dosis de 20 mg, una vez al día durante 2 días y luego aumentarlo a 40 mg una vez al día. Con base en la eficacia y tolerabilidad, FETZIMA puede aumentarse posteriormente en incrementos de 40 mg cada 2 días o más. La dosis máxima recomendada es de 120 mg una vez al día.

FETZIMA se debe tomar a aproximadamente a la misma hora del día. La cápsula de FETZIMA debe tragarse entera. No abra, mastique o triture la cápsula.

Tratamiento de mantenimiento/continuación/extendido

En general se acepta que los episodios agudos de trastornos depresivos mayores requieren de varios meses o más de tratamiento farmacológico continuado. Se debe reevaluar a los pacientes de forma periódica para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada del mismo. No se ha establecido la eficacia de FETZIMA después de 8 semanas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: No se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 60-89 ml/min). En el caso de pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-59 ml/min), la dosis de mantenimiento no debe exceder 80 mg al día. Para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), la dosis de mantenimiento no debe exceder 40 mg al día. FETZIMA no se recomienda en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Interrupción del tratamiento

Se han reportado síntomas de abstinencia tras la interrupción de fármacos serotoninérgicos como FETZIMA. Se recomienda la reducción gradual de la dosis, en lugar de la interrupción abrupta, cuando sea posible. Vigilar a los pacientes en busca de estos síntomas al momento de interrumpir FETZIMA. Si ocurren síntomas intolerables luego de una disminución de la dosis o tras la interrupción del tratamiento, considere restablecer la dosis prescrita anteriormente y disminuir la dosis a un ritmo más gradual.

Cambiar a un paciente hacia o desde un inhibidor de monoaminaoxidasa (IMAO) destinado a tratar trastornos psiquiátricos.

Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos y el inicio de terapia con FETZIMA. A la inversa, se debe permitir el transcurso de al menos 7 días luego de detener el uso de FETZIMA antes de iniciar un antidepresivo tipo IMAO.

Uso de FETZIMA con otros IMAO tales como linezolid o azul de metileno

No iniciar tratamiento con FETZIMA en un paciente que se encuentre bajo tratamiento con linezolid o con azul de metileno por vía intravenosa debido a un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico. En un paciente que requiera un tratamiento más urgente de una enfermedad psiquiátrica, se deben considerar otras intervenciones, incluso la hospitalización.

En algunos casos, un paciente que ya se encuentre en tratamiento con FETZIMA puede requerir tratamiento urgente con linezolid o con azul de metileno por vía intravenosa. Si no se encuentran disponibles alternativas aceptables al tratamiento con linezolid o azul de metileno por vía intravenosa y se considera que los posibles beneficios del tratamiento con linezolid o azul de metileno por vía intravenosa sobrepasan los riesgos de síndrome serotoninérgico en un paciente en particular, se debe interrumpir inmediatamente el uso de FETZIMA y se puede administrar linezolid o el azul de metileno por vía intravenosa. Se debe vigilar al paciente en busca de síntomas de síndrome serotoninérgico durante 2 semanas o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa, lo que ocurra primero. El tratamiento con FETZIMA se puede reanudar 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa.

Es incierto el riesgo de administrar azul de metileno por vías no intravenosas (como comprimidos o inyección local) o por vía intravenosa en dosis mucho menores a 1 mg/kg con FETZIMA. Sin embargo, el médico debe tener en cuenta la posibilidad de síntomas emergentes de síndrome serotoninérgico con dicho uso.

Uso de FETZIMA con inhibidores potentes de la enzima citocromo P450 (CYP3A4)
La dosis de FETZIMA no debe exceder 80 mg por día cuando se utiliza con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, ritonavir)

Grupo etario: FETZIMA puede ser usado en pacientes mayores de 18 años.

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 los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva composición
- Inserto versión 1.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios a más largo plazo con comparadores activos disponibles comercialmente dirigidos al tratamiento de la misma indicación, ya que los estudios allegados fueron realizados contra placebo y la mayoría de ellos a corto plazo, con miras a determinar su real seguridad y efectividad para la indicación propuesta.

Adicionalmente, en cuanto al plan de gestión de riesgos, el cual fue evaluado en conjunto con el Grupo de Farmacovigilancia, se recomienda lo siguiente:

1. Se considera necesario presentar un plan de gestión de riesgo actualizado ya que el presentado reporta fecha de cierre del 24 de Septiembre, 2012; en donde se incluya información recolectada de la experiencia post comercialización en Estados Unidos y Canadá.
2. Adicionalmente, se recomienda allegar un PSUR actualizado con información acerca de la experiencia post comercialización que hasta el momento tiene el producto para evaluar la seguridad del mismo a nivel cardiovascular.

3. Teniendo en cuenta que en la información presentada se refiere información sobre riesgos como hipersensibilidad a levomilnacipran, a clorhidrato de milnacipran o a cualquier excipiente en la formulación, interacciones con alcohol y otros agentes activos sobre el sistema nervioso central, y hay riesgos descritos relacionados al uso de medicamentos con el mismo mecanismo de acción de levomilnacipran como milnacipran y duloxetina que podrían ser considerados como riesgos potenciales, entre los cuales tenemos hemorragia gastrointestinal independiente del uso concomitante con AINES, corticoides o anticoagulantes orales, lesión hepática con casos de hepatitis fulminante, síndrome de Steven Johnson, Interferencia con el desempeño cognitivo y motor e interacciones con drogas ilícitas; se recomienda por lo anteriormente expuesto considerar su inclusión en el plan de gestión de riesgos.

3.1.1.12. KEVZARA®

Expediente : 20107438
 Radicado : 2016040180
 Fecha : 30/03/2016
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.
 Fabricante : Sanofi Winthrop Industries

Composición:

Cada jeringa pre llenada contiene 150 mg/1,14 mL de sarilumab.
 Cada jeringa pre llenada contiene 200 mg/1,14 mL de sarilumab.

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea en jeringa pre llenada

Indicaciones: Kevzara® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa (AR) que presentaron respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más Fármacos Antirreumáticos Modificadores del curso de la Enfermedad (DMARD).

Contraindicaciones: Kevzara® (Sarilumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Sarilumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Precacuciones:

- Inmunosupresión

El tratamiento con inmunosupresores puede resultar en un mayor riesgo de malignidades. Se desconoce el impacto del tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) en el desarrollo de malignidades, pero se informaron malignidades en los estudios clínicos.

- Insuficiencia hepática

No se recomienda el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) en pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática.

- Vacunación

Evitar el uso concomitante de vacunas vivas durante el tratamiento con KEVZARA® (Sarilumab) ya que no se ha establecido la seguridad clínica. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas vivas a pacientes que recibieron Sarilumab. El intervalo entre la vacunación viva y el inicio de la terapia con Kevzara® (Sarilumab) debe estar acorde con las guías de vacunación actuales respecto a los agentes inmunosupresores

Advertencias:

- Infecciones serias:

Infecciones serias y a veces fatales a causa de bacterias, micobacterias, micosis invasivas, virus u otros patógenos oportunistas han sido informadas en pacientes que recibieron agentes inmunosupresores para artritis reumatoide (AR). Las infecciones serias observadas más frecuentemente con Sarilumab incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas con Sarilumab se reportó tuberculosis, candidiasis y *Pneumocystis*. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de localizada y frecuentemente utilizaban inmunosupresores concomitantes como metotrexate o corticosteroides, que junto a la AR puede predisponerlos a infecciones. Aunque no se informaron en los estudios clínicos de Sarilumab, otras infecciones serias (ej. histoplasmosis, *Cryptococcus*, aspergilosis) fueron reportadas en los pacientes que recibían otros agentes inmunosupresores para el tratamiento de AR.

No administre Sarilumab a los pacientes con una infección activa, incluyendo las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar Sarilumab en los pacientes con:

- Infección crónica o recurrente
- Antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- Condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección
- Exposición a tuberculosis
- Estadía o viaje a lugares con tuberculosis o micosis endémica.

Monitorear estrechamente a los pacientes por el desarrollo de signos y síntomas de infección durante el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab).

Interrumpir el tratamiento con Sarilumab si un paciente desarrolla una infección seria o una infección oportunista.

Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con Sarilumab debe someterse a pruebas de diagnóstico inmediatas y completas, apropiadas para los pacientes inmunocomprometidos; se debe iniciar la terapia antimicrobiana apropiada y se debe monitorear estrechamente al paciente.

Tuberculosis

Se evalúan los factores de riesgo de tuberculosis y los pacientes deben someterse a la prueba de infección latente antes de iniciar el tratamiento con Sarilumab. Pacientes con tuberculosis latente deben tratarse con terapia antimicobacteriana estándar antes de iniciar Kevzara® (Sarilumab). Considere la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar Sarilumab en los pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, para quienes no es posible confirmar un curso de tratamiento adecuado y para los pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero que presentan factores de riesgo para infección por tuberculosis. Al considerar la terapia anti-tuberculosis, es conveniente consultar con un médico experto en tuberculosis.

Antes del inicio de la terapia los pacientes deben monitorearse estrechamente por el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluso los pacientes con prueba negativa de infección por tuberculosis latente.

Reactivación Viral

Se reportó reactivación viral con terapias biológicas inmunosupresoras. Se observaron casos de herpes zoster en los estudios clínicos con Sarilumab. No se informaron casos de reactivación de Hepatitis B en los estudios clínicos, sin embargo se excluyeron los pacientes con riesgo de reactivación.

- Parámetros de laboratorio:
- Neutrófilos

El tratamiento con Sarilumab estaba asociado con mayor incidencia de la disminución en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN). La disminución en el RAN no estaba asociada con mayor incidencia de infecciones, incluso infecciones serias.

- No se recomienda iniciar el tratamiento con Sarilumab en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos bajo, es decir RAN inferior a 2000 por mm³. En los pacientes que desarrollan un RAN inferior a 500 por mm³, debe discontinuarse el tratamiento con Sarilumab.
- Monitorear el recuento de neutrófilos 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Para las modificaciones de dosis recomendadas con base en los resultados del RAN.
- Basado en la farmacodinamia de las alteraciones en el RAN, use los resultados obtenidos al final del intervalo de dosis al considerar modificaciones de dosis.

- Recuentos de plaquetas

IL-6 y restaurar la actividad de CYP, provocando la alteración de la concentración del fármaco.

La modulación del efecto de IL-6 en las enzimas de CYP por Sarilumab, puede ser clínicamente relevante para los sustratos de CYP con índice terapéutico estrecho, donde la dosis se ajusta individualmente. Al iniciar o discontinuar KEVZARA® en los pacientes tratados con medicamentos que son sustratos de CYP, realizar el monitoreo del efecto terapéutico (ej. warfarina) o de la concentración del fármaco (ej. teofilina) y ajustar la dosis individual del medicamento según sea necesario.

Debe tenerse cautela cuando se administra concomitantemente KEVZARA® con sustratos de CYP3A4 (ej. anticonceptivos orales o estatinas), ya que puede disminuir la exposición, lo que puede reducir la efectividad del sustrato de CYP3A4.

- Vacunas vivas:

Evite el uso concomitante de vacunas vivas durante el tratamiento con Kevzara®.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Kevzara® (Sarilumab) es 200 mg cada dos semanas dada como una inyección subcutánea.

Se recomienda reducción de la dosis de 200 mg cada dos semanas a 150 mg cada dos semanas para el manejo de neutropenia, trombocitopenia y aumento de enzimas hepáticas.

No hay estudios de seguridad de Kevzara® en menores de 18 años, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

Vía de Administración: Subcutánea, endovenoso

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
- Se otorgue Protección de Información No Divulgada
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto Versión CCDS v1 LRC 10-22-2015
- Información para prescribir Versión CCDS v1 LRC 10-22-2015

- Instrucciones de uso Primera Versión 1.0 Fecha de Aprobación: 13-oct-2015

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

3.1.1.13. NEXOBRID®

Expediente : 20111086
 Radicado : 2016082163
 Fecha : 20/06/2016
 Interesado : Avalon Pharmaceutical
 Fabricante : MediWound Ltd

Composición:

Nexobrid (1:10)

El vial contiene 5 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína, correspondientes a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína tras la mezcla (o 5 g/55 g de gel).

Las enzimas proteolíticas son una mezcla de enzimas del tallo de *Ananas comosus* (planta de la piña).

Forma farmacéutica: Polvo y gel para gel

Indicaciones: NexoBrid está indicado para la extracción de escaras en adultos con quemaduras térmicas de espesor parcial profundo y completo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a la piña o a la papaína o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

El concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína se absorbe sistémicamente de las zonas quemadas.

No se recomienda el uso de NexoBrid en:

- quemaduras penetrantes en las que se encuentran expuestos, o podrían quedar expuestos durante el desbridamiento, materiales extraños (p. ej., implantes, marcapasos y derivaciones) y/o estructuras vitales (p. ej., vasos de gran calibre, ojos).
- quemaduras químicas.
- heridas contaminadas con sustancia radiactivas y otras sustancias peligrosas para evitar reacciones imprevisibles con el producto y un riesgo aumentado de diseminación de la sustancia nociva.

Uso en pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar:

NexoBrid debe usarse con precaución en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar, incluidos los traumatismos pulmonares por quemadura presuntos o confirmados.

Deben observarse los principios generales de adecuado cuidado de las quemaduras durante el uso de NexoBrid. Esto incluye un apropiado recubrimiento de las heridas para el tejido expuesto.

Heridas para las que no existe experiencia o ésta es limitada:

No existe experiencia con el uso de NexoBrid en:

- las quemaduras perineales y genitales.
- las quemaduras eléctricas.

La información sobre el uso de NexoBrid es limitada en las quemaduras faciales.

NexoBrid debe usarse con precaución en estos pacientes.

Los datos farmacocinéticos para los pacientes con un ASCT mayor del 15% son limitados. Debido a consideraciones de seguridad, NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del área de superficie corporal total (ASCT).

Prevención de las complicaciones en la herida:

En los estudios con NexoBrid, las heridas con restos dérmicos visibles se dejaron curar mediante epitelización espontánea. En varios casos, no se produjo una curación adecuada y fue preciso realizar autoinjertos en una fecha posterior, lo que conllevó retrasos significativos en el cierre de las heridas, que se asocian con un riesgo aumentado de complicaciones relacionadas con las mismas. Por lo tanto, en las heridas con zonas de espesor completo y las quemaduras profundas deben implantarse autoinjertos lo antes posible tras el desbridamiento con NexoBrid. También debe evaluarse con cuidado la implantación de cubiertas cutáneas permanentes (p. ej., autoinjertos) en las heridas de espesor parcial profundo poco tiempo después del desbridamiento con NexoBrid.

Tal como ocurre con los lechos desbridados quirúrgicamente, a fin de prevenir la desecación y/o la formación de pseudoescaras y/o las infecciones, la zona desbridada debe recubrirse de forma inmediata con apósitos o sustitutos cutáneos temporales o

permanentes. Cuando se aplique una cubierta cutánea permanente (p. ej., un autoinjerto) o un sustituto cutáneo temporal (p. ej., un aloinjerto) a una zona recientemente desbridada mediante métodos enzimáticos, debe tenerse cuidado de limpiar y refrescar el lecho desbridado mediante, p. ej., cepillado o raspado para permitir la adherencia de los apósitos.

Protección ocular:

Debe evitarse el contacto directo con los ojos. Si existe riesgo de contacto ocular, los ojos del paciente deben protegerse con una pomada oftálmica grasa. En caso de exposición ocular, irrigue los ojos expuestos con abundante cantidad de agua durante al menos 15 minutos.

Reacciones de hipersensibilidad, exposición cutánea:

Existen datos clínicos limitados para evaluar la capacidad de sensibilización de NexoBrid. En la bibliografía médica se han notificado reacciones alérgicas a la bromelaína (incluidas reacciones anafilácticas y otras reacciones de tipo inmediato con manifestaciones como broncoespasmo, angioedema, urticaria y reacciones mucosas y gastrointestinales). Se han notificado casos de presunta sensibilización tras exposición oral y tras exposición ocupacional repetida por vía aérea. Además, se ha notificado una reacción alérgica cutánea de tipo retardado (queilitis) tras exposición dérmica a largo plazo (enjuague bucal).

La capacidad de NexoBrid (un producto proteico) para causar sensibilización debe tenerse en cuenta cuando se reexponga a los pacientes a productos que contengan bromelaína en ocasiones posteriores. No se recomienda el uso de NexoBrid en lesiones por quemadura subsiguientes.

En caso de exposición cutánea, NexoBrid debe aclararse con agua para reducir la probabilidad de sensibilización cutánea.

Sensibilidad cruzada:

En la bibliografía médica se ha notificado sensibilidad cruzada entre la bromelaína y la papaína, así como las proteínas del látex (conocida como síndrome látex-fruta), el veneno de abeja y el polen de olivo.

Coagulopatía:

Se desconoce si la aplicación de NexoBrid tiene algún efecto clínicamente importante sobre la hemostasia.

En la bibliografía médica, se han notificado un aumento de la frecuencia cardiaca (incluida taquicardia), una reducción de la agregación plaquetaria y de las concentraciones

después de la aplicación de NexoBrid, se notificó dolor en el 3,6% de los pacientes y pirexia/hipertermia en el 19,1%. La frecuencia del dolor y la pirexia/hipertermia fue mayor sin estas medidas de precaución

Tabla de reacciones adversas:

Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada a partir de ahora:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las frecuencias de las reacciones adversas indicadas a continuación reflejan el uso de NexoBrid para extraer la escara de quemaduras de espesor parcial profundo o completo en una pauta con profilaxis antibacteriana local, la analgesia recomendada y el recubrimiento de la zona lesional tras la aplicación de NexoBrid durante 4 horas con un apósito oclusivo para el confinamiento de NexoBrid en la herida.

El asterisco (*) indica que se proporciona información adicional sobre la reacción adversa correspondiente después de la lista de reacciones adversas.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección de la herida

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo/Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: Complicación de la herida*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Pirexia/hipertermia*

Frecuentes: Dolor local

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Pirexia/hipertermia:

En los estudios en los que se utilizó una impregnación rutinaria con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de NexoBrid, se notificó pirexia o hipertermia en el 19,1% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 15,8% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 9,1%, el 9,1% y el 0% de los pacientes, respectivamente.

En los estudios sin impregnación con solución antibacteriana, se notificó pirexia o hipertermia en el 35,6% de los pacientes tratados con NexoBrid, frente al 18,6% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 30,0%, el 5,6% y el 1,1% de los pacientes, respectivamente.

Dolor:

En los estudios en los que la pauta de tratamiento con NexoBrid incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados, se notificó dolor local en el 3,6% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 4,0% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 0,9%, el 0,9% y el 1,8% de los pacientes, respectivamente.

En los estudios en los que se administró analgesia según un régimen a demanda a los pacientes tratados con NexoBrid, se notificó dolor en el 23,3% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 11,4% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 6,7%, el 7,8% y el 8,9% de los pacientes, respectivamente.

Complicaciones de la herida:

En los estudios clínicos de fases 2 y 3, se notificaron ciertos tipos de complicaciones de la herida con mayor frecuencia en el grupo tratado con NexoBrid que en el tratado de acuerdo con las pautas de cuidados estándar (PCE) de los centros del estudio. Entre estos acontecimientos se encontraban: profundización o desecación (descomposición) de la herida en 5 pacientes (2,4%) con NexoBrid y en 0 con las PCE y fracaso (parcial) del injerto en 6 pacientes (2,9%) con NexoBrid y en 2 (1,6%) con las PCE.

Infecciones generales:

En los estudios clínicos de fases 2 y 3, se notificaron infecciones generales (no relacionadas con la herida, como, p. ej., infecciones del tracto urinario, infecciones víricas) con mayor frecuencia en el grupo tratado con NexoBrid (0,147 acontecimientos por paciente) que en el tratado de acuerdo con las PCE (0,079 acontecimientos por paciente).

Población pediátrica:

Sólo se dispone de datos de seguridad limitados con respecto al uso en la población pediátrica. De acuerdo con estos datos, se prevé que el perfil global de seguridad en niños de 4 o más años de edad y en adolescentes es similar al perfil en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con NexoBrid.

Se han notificado una reducción de la agregación plaquetaria y de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y un moderado aumento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina como posibles efectos tras la administración oral de bromelaína. Los datos in vitro y en animales sugieren que la bromelaína puede favorecer también la fibrinólisis. Por lo tanto, es necesario obrar con precaución y realizar una monitorización cuando se prescriban medicamentos concomitantes que afecten a la coagulación.

NexoBrid, cuando se absorbe, es un inhibidor del citocromo P 450 2C8 (CYP2C8) y P 450 2C9 (CYP2C9). Esto debe tenerse en cuenta si se usa en pacientes tratados con sustratos de CYP2C8 (incluidos amiodarona, amodiaquina, cloroquina, fluvastatina, paclitaxel, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, sorafenib y torasemida) y con sustratos de CYP2C9 (incluidos ibuprofeno, tolbutamida, glipizida, losartán, celecoxib, warfarina y fenitoína).

Los medicamentos antibacterianos de uso tópico (p. ej., sulfadiazina argéntica o povidona yodada) pueden reducir la eficacia de NexoBrid.

La bromelaína puede potenciar las acciones del fluorouracilo y la vincristina.

La bromelaína puede potenciar el efecto hipotensor de los IECA y, por consiguiente, causar una mayor reducción de la presión arterial de lo esperado.

La bromelaína puede aumentar la somnolencia causada por algunos medicamentos (p. ej., benzodiazepinas, barbitúricos, narcóticos y antidepresivos).

Dosificación y Grupo Etario:

La aplicación de NexoBrid debe ser efectuada únicamente por profesionales sanitarios cualificados, en centros especializados en quemados.

Posología:

Se aplican 5 g de NexoBrid polvo en 50 g de gel por área quemada de 250 cm².

NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del área de Superficie Corporal Total (ASCT).

NexoBrid debe dejarse en contacto con la quemadura durante un periodo de 4 horas. La información sobre el uso de NexoBrid en zonas donde la escara persiste tras la primera aplicación es muy limitada.

No se recomienda una segunda aplicación subsiguiente.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

No existe información sobre el uso de NexoBrid en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No existe información sobre el uso de NexoBrid en los pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

La experiencia con NexoBrid en los pacientes de edad avanzada (>65 años) es limitada. La evaluación del beneficio/riesgo debe incluir las consideraciones pertinentes a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes o de tratamientos con otros medicamentos en los ancianos. No es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de NexoBrid en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. El uso de NexoBrid no está indicado en los pacientes menores de 18 años.

Vía de Administración: Tópico

Condición de Venta: Control especial

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01, June 30, 2014
- Inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles

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

3.1.1.14. BELKYRA™

Expediente : 20111440
Radicado : 2016086408
Fecha : 28/06/2016
Interesado : Allergan De Colombia S.A.
Fabricante : Hospira Inc.

Composición: Cada mL contiene ácido desoxicólico 10 mg

Forma farmacéutica: Solución estéril inyectable

Indicaciones:

Exceso asociado con la grasa submentoniana:

Las inyecciones de Belkyra™ (ácido desoxicólico) se indican para mejorar la apariencia de la convexidad o exceso moderado a grave asociado con la grasa submentoniana en adultos.

Limitación del uso:

La seguridad y uso efectivo de Belkyra™ para el tratamiento de la grasa subcutánea fuera de la región submentoniana no se ha establecido y no se recomienda.

Contraindicaciones:

Belkyra™ está contraindicado en la presencia de infección en los lugares de inyección. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.

Precauciones y Advertencias:

Lesión del nervio marginal mandibular:

Durante los ensayos clínicos se han informado casos de lesión del nervio marginal mandibular, que se manifiesta con una sonrisa asimétrica o debilidad de los músculos faciales (paresia). Para evitar la posibilidad de lesión del nervio, no se debe inyectar

Belkya™ en el nervio o muy próximo a la rama marginal mandibular del nervio facial. Todas las lesiones del nervio marginal mandibular informadas en los ensayos se resolvieron de forma espontánea (osciló entre 1-298 días, mediana de 44 días).

Disfagia:

La dificultad para tragar (disfagia) se presentó en los ensayos clínicos en el contexto de reacciones en el lugar de administración, por ejemplo, dolor, inflamación e induración del área submentoniana. Los casos de disfagia se resolvieron de forma espontánea (osciló entre 1-81 días, mediana de 3 días).

Los sujetos con disfagia en la actualidad o con antecedente de la misma se excluyeron de los ensayos clínicos. Evite el uso de Belkya™ en estos pacientes puesto que se puede exacerbar la disfagia activa o preexistente.

Hematoma/equimosis en el lugar de la inyección:

En los ensayos clínicos, el 72 % de los sujetos tratados con Belkya™ experimentaron hematoma/equimosis en el lugar de la inyección.

Belkya™ se debe usar con precaución en pacientes con trastornos hemorrágicos o que reciban en la actualidad tratamiento antiplaquetario o anticoagulante puesto que se puede presentar hemorragia excesiva o equimosis en el área de tratamiento.

Riesgo de la inyecciones en la proximidad de estructuras anatómicas vulnerables:

Para evitar el posible daño en el tejido, Belkya™ no se debe inyectar dentro o muy próximo (1-1,5 cm) a las glándulas salivales, ganglios linfáticos y músculos.

Recomiende a los pacientes informar a sus profesionales de la salud si desarrollan signos de paresia del nervio marginal mandibular (por ejemplo, sonrisa asimétrica, debilidad de los músculos faciales), dificultad para tragar o si algún síntoma preexistente empeora.

Sobredosis:

La inyección de dosis/volúmenes excesivos de Belkya™ puede incrementar el riesgo de reacciones adversas.

Almacenar a temperatura no mayor a 30 °C.

Belkya™ posee un holograma único en la etiqueta del vial. Si usted no ve un holograma, no utilice el producto.

Cada vial es para uso único en un solo paciente. No lo diluya. Deseche cualquier parte no utilizada.

Reacciones adversas:

Experiencia de los ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica.

En los ensayos clínicos controlados con placebo, con doble enmascaramiento, se trataron 513 sujetos con Belkya™ y 506 sujetos se trataron con placebo. La población tenía entre 19 y 65 años de edad, 85% eran mujeres, 87% eran caucásicas, 8% afroamericanos. Al inicio la población tenía un IMC medio de 29 kg/m², convexidad submentoniana moderada a grave (clasificada como 2 o 3 en una escala de 0 a 4) y no presentaba laxitud dérmica excesiva. Los sujetos recibieron hasta 6 tratamientos con al menos 1 mes de separación y se siguieron hasta por 6 meses después de recibir el último tratamiento.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia se enumeran a continuación (Tabla 1).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos agrupados 1 y 2^a

Reacciones adversas	BELKYRA™ (N=513) n (%)	Placebo (N=506) n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección	492 (96 %)	411 (81 %)
edema/inflamación	448 (87 %)	218 (43 %)
hematoma/equimosis	368 (72 %)	353 (70 %)
dolor	356 (70 %)	160 (32 %)
adormecimiento	341 (66 %)	29 (6 %)
eritema	136 (27 %)	91 (18 %)
induración	120 (23 %)	13 (3 %)
parestesia	70 (14 %)	20 (4 %)

nódulo	68 (13 %)	14 (3 %)
prurito	64 (12 %)	30 (6 %)
tensión de la piel	24 (5%)	6 (1 %)
calor en el lugar	22 (4 %)	8 (2 %)
lesión del nervio ^b	20 (4 %)	1 (< 1 %)
Cefalea	41 (8 %)	20 (4 %)
Dolor orofaríngeo	15 (3 %)	7 (1 %)
Hipertensión	13 (3 %)	7 (1 %)
Náuseas	12 (2%)	3 (1%)
Disfagia	10 (2%)	1 (<1%)

^a Reacciones adversas que se presentaron en ≥ 2 % de sujetos tratados con Belkya™ y con incidencia mayor que el placebo

^b Paresia del nervio marginal mandibular

Otras reacciones adversas asociadas al uso de Belkya™ incluyen: hemorragia en el lugar de la inyección, decoloración en el lugar de la inyección, presíncope/síncope, linfadenopatía, urticaria en el lugar de la inyección y dolor cervical.

Las reacciones adversas que duraron más de 30 días y se presentaron en más del 10 % de los sujetos fueron adormecimiento en el lugar de la inyección (42 %), edema/inflamación en el lugar de la inyección (20 %), dolor en lugar de la inyección (16 %) e induración en el lugar de la inyección (13 %).

Interacciones:

Ninguna conocida.

Los resultados provenientes de los estudios in vitro indican que el ácido desoxicólico no inhibe o induce las enzimas del citocromo humano P450 (CYP) a concentraciones clínicamente relevantes. El ácido desoxicólico no inhibe los siguientes transportadores: P-gp, BCRP, MRP4, MRP2, OATP1B1, OATP2B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, NTCP ni ASBT.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

Belkyra™ se inyecta dentro el tejido graso subcutáneo en el área submentoniana mediante el uso de una dosis ajustada al área de 2 mg/cm².

- Un tratamiento individual consta de un máximo de hasta 50 inyecciones de 0,2 mL cada una (hasta un total de 10 mL), separadas por una distancia de 1 cm.
- Se pueden administrar hasta 6 tratamientos individuales a intervalos no menores a un mes de separación.

La administración debe ser realizada en Adultos.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados de Belkyra™ en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado al medicamento. El riesgo subyacente de anomalías congénitas importantes y aborto para la población indicada es desconocido. Sin embargo, el riesgo subyacente de anomalías congénitas importantes en la población general de los EEUU es de 2-4 % y de aborto es de 15-20 % de los embarazos clínicamente reconocidos. En estudios sobre reproducción en animales, no se observaron daños en el feto con la administración subcutánea de ácido Desoxicólico a ratas durante la organogénesis a dosis de hasta 5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 100 mg

Datos provenientes de estudios en animales:

Se han llevado a cabo estudios del desarrollo embriofetal en ratas y conejos mediante el uso de dosis subcutáneas de ácido desoxicólico administrado durante el periodo de organogénesis. A efectos de comparar las dosis en animales con las dosis en humanos, la MRHD es 1,7 mg/kg (100 mg/60 kg). No se observó evidencia de daño fetal en ratas a las dosis más elevadas evaluadas (50 mg/kg), que es 5 veces mayor que la MRHD de Belkyra™ basada en una comparación de mg/m². Sin embargo, se evidenció la pérdida del lóbulo pulmonar medio en conejos a todas las dosis evaluadas, incluso con la dosis más baja (10 mg/kg) que es 2 veces mayor que la MRHD de Belkyra™ basada en una comparación de mg/m². Estos efectos pueden estar relacionados con la toxicidad materna, que también se observó en todas las dosis evaluadas.

Lactancia:

No existe información disponible sobre la presencia de ácido desoxicólico sintético en la leche humana, de los efectos del medicamento sobre el infante lactante o de los efectos del medicamento sobre la producción de leche. Los beneficios sobre el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica para la

madre de Belkya™ y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante por Belkya™ o por la afección materna subyacente.

Uso en población pediátrica:

La seguridad y efectividad en pacientes menores de 18 años no se ha establecido y Belkya™ no fue diseñada para usarse en niños o adolescentes.

Uso en población geriátrica:

Los ensayos clínicos de Belkya™ no incluyeron el número suficiente de sujetos de 65 años o más de edad para determinar si ellos responden de forma diferente que los sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. En general, la selección de dosis para los pacientes ancianos debe ser cuidadosa, que usualmente inicia en el extremo inferior del rango de dosis, como consecuencia de la mayor frecuencia de trastornos en la función hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes u el uso de otros tratamientos farmacológicos.

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
- Inserto versión 1.0 Revisión 04-2015

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 se encuentra realizando una consulta a la Sala especializada de dispositivos médicos y otras tecnologías de la Comisión Revisora.

3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

3.1.2.1. TACROLIMUS 1 mg CAPSULAS TACROLIMUS 5 mg SANDOZ CAPSULAS

Expediente : 20024899
Radicado : 2016023750 / 2016142217
Fecha : 07/10/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Sandoz Private Limited

Composición:

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

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

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tacrolimus. Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al aceite de ricino. la inmunosupresión, puede dar como resultado una susceptibilidad aumentada a la infección y el posible desarrollo de linfoma. Solamente los médicos experimentados en la terapia inmunosupresora y el manejo de los pacientes receptores de trasplantes de órganos deben prescribirlo. Puede causar nefro y neurotoxicidad cuando se usa en dosis altas. La hipertensión es un efecto adverso común de la terapia con tacrolimus. Se puede requerir terapia antihipertensiva. Puede causar hiperkalemia, deberán evitarse los diuréticos ahorradores de potasio. Se debe administrar con precaución en pacientes con disfunción hepática y renal.

Precauciones y Advertencias:

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

Durante el periodo inicial de post-trasplante, se debe llevar a cabo rutinariamente el monitoreo de los parámetros a continuación: presión sanguínea, ECG, estatus visual y neurológico, niveles de glucosa en ayuno, electrolitos (particularmente el potasio), pruebas de función hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinaciones de proteínas plasmáticas. Si se han observado cambios clínicamente relevantes, se deben considerar ajustes en el régimen inmunosupresor.

Trastornos gastrointestinales

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

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

Trastornos Cardíacos:

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

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

Trastornos linfoproliferativos y tumores malignos:

Hay reportes de pacientes tratados con tacrolimus que desarrollaron perturbaciones linfoproliferativas asociadas al virus Epstein Barr (VEB). Los pacientes que hayan sido cambiados a la terapia de tacrolimus no deben recibir un tratamiento anti-linfocitos concomitantemente. Hay reportes de que niños muy jóvenes (< 2 años) negativos para VEB-VCA presentan un riesgo más alto de desarrollar perturbaciones linfoproliferativas. Por consiguiente, en este grupo de pacientes, la serología de VEB-VCA debe ser evaluada antes de iniciar el tratamiento con tacrolimus. Durante el tratamiento, se recomienda el monitoreo cuidadoso con VEB-PCR. El VEB-PCR positivo puede persistir durante meses y de por sí no es indicativo de enfermedad linfoproliferativa o linfoma.

Como con otros agentes inmunosupresores, debido al riesgo potencial de cambios malignos en la piel, la exposición a los rayos del sol y luz UV debe ser limitada, usando ropa adecuada y bloqueador solar de un alto factor de protección.

Al igual que con otros agentes inmunosupresores se desconoce el riesgo de cáncer secundario.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP):

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

Infecciones oportunistas:

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

Aplasia eritrocitaria pura:

Se han reportado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (AEP) en pacientes tratados con tacrolimus. Otros pacientes han reportado factores de riesgo para AEP como son la

infección B19 por parvovirus, enfermedad subyacente o medicaciones concomitantes asociadas con AEP.

Reacciones adversas:

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

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

Infecciones e infestaciones:

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

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

Neoplasmas: benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos): Los pacientes que reciben tratamiento con inmunosupresores tienen mayor riesgo de desarrollar tumores malignos. Se han notificado neoplasias benignas, así como malignas, incluyendo trastornos linfoproliferativos asociados con VEB y neoplasias de piel asociadas al tratamiento con tacrolimus.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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

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

Raras: púrpura trombótica trombocitopénica, hipo-protrombinemia

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

Trastornos del sistema inmunológico:

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

Trastornos endocrinos:

Raras: hirsutismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy comunes: condiciones hiperglucémicas, diabetes mellitus, hiperpotasemia

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

Poco comunes: deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglicemia

Trastornos psiquiátricos:

Muy comunes: insomnio

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

Poco comunes: trastornos psicóticos

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: temblor, dolor de cabeza

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

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

Raras: hipertonia

Muy raras: miastenia

Trastornos oculares:

Comunes: visión borrosa, fotofobia, trastornos del ojo

Poco comunes: cataratas

Raras: ceguera

Trastornos del oído y del laberinto:

Comunes: tinnitus

Poco comunes: hipoacusia

Raras: sordera sordera neurosensorial

Muy raras: deterioro del oído

Raras: necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)
 Muy raras: síndrome de Stevens Johnson

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:

Comunes: artralgia, calambres musculares, dolor en los miembros, dolor de espalda
 Poco comunes: trastornos articulares

Trastornos renales y urinarias:

Muy comunes: deterioro renal

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

Poco comunes: anuria, síndrome urémico hemolítico

Muy raras: nefropatía, cistitis hemorrágica

Trastornos del aparato reproductor:

Poco comunes: dismenorrea y sangrado uterino

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración:

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

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

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

Muy raras: aumento de tejido adiposo

Complicaciones por lesión, envenenamiento y del procedimiento:

Comunes: disfunción primaria del injerto

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

Interacciones:

Interacciones metabólicas:

Tacrolimus disponible sistémicamente es metabolizado por la CYP3A4 hepática. Hay también evidencias de metabolismo gastrointestinal por CYP3A4 en la pared del intestino. El uso concomitante de productos medicinales o de remedios de hierbas medicinales que se sabe inhiben o inducen CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de tacrolimus, y de

esta manera aumentar o disminuir los niveles de tacrolimus en la sangre. Por esta razón se recomienda controlar los niveles en sangre de tacrolimus, así como la prolongación del intervalo QT (con ECG), la función renal y otros efectos secundarios, siempre y cuando las sustancias que tengan el potencial de alterar el metabolismo de la CYP3A4 se usen concomitantemente y para interrumpir o ajustar la dosis de tacrolimus de forma apropiada con el fin de mantener una exposición similar a tacrolimus.

Inhibidores de metabolismo de Tacrolimus:

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

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

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

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

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

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

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

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

Inductores del metabolismo de Tacrolimus

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

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

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

Efecto de tacrolimus en el metabolismo de otros medicamentos:

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

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

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

El conocimiento actual sobre las interacciones entre tacrolimus y las estatinas es limitado. Los datos disponibles sugieren que la farmacocinética de las estatinas permanece prácticamente sin alteración con la coadministración de tacrolimus. Los datos en animales han mostrado que tacrolimus podría potencialmente disminuir la depuración y aumentar la vida media de pentobarbital y fenazona.

Otras interacciones que han conllevado a efectos clínicos nocivos:

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

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

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

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

Tomando Tacrolimus con alimentos y bebidas:

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

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

La dosis usual es la siguiente:

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

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

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

Su dosis dependerá de su estado general y de qué otros medicamentos inmunosupresores usted esté tomando. Serán necesarias pruebas sanguíneas periódicas, solicitadas por su médico, con el fin de determinar la dosis correcta y para ajustar la dosis de vez en cuando. Usualmente, su médico reducirá la dosis de Tacrolimus

cuando su estado se haya estabilizado. El médico le dirá exactamente cuantas cápsulas debe tomar y con qué frecuencia.

Método y vía de administración:

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

Si usted toma una cantidad de Tacrolimus superior a la prescrita:

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

Si olvida tomar Tacrolimus:

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

Si deja de tomar Tacrolimus:

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009110 emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

-Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario.

-Inserto versión: Abril, 2015 (CDS03)

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.

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1 IMMUNINE 600 UI CONCENTRADO DE FACTOR IX

Expediente : 19913650
 Radicado : 2016140301
 Fecha : 06/10/2016
 Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:
 Cada vial contiene 600UI de Factor IX Humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Indicaciones Terapéuticas:

Immunine es usado para el tratamiento y profilaxis de la hemorragia asociada con la deficiencia congénita o adquirida del factor IX de coagulación, en pacientes con hemofilia tipo B.

Contraindicaciones:

Existen raras posibilidades de que se pueda experimentar reacciones alérgicas severas o repentinas (reacción anafiláctica) a IMMUNINE; por lo tanto usted debería estar atento de las señales tempranas de una reacción alérgica, tales como:

- Enrojecimiento de la piel formación de ronchas en la piel (urticaria) Picor en todo el cuerpo
 Hinchazón de labios y lengua.
 Dificultad respiratoria (Disnea)
- Respiración alterada debido a la constricción de las vías aéreas (sibilancias)
 Opresión del pecho
 Malestar general
 Mareo
 Disminución de la presión sanguínea.
 Pérdida de la conciencia
- Si usted experimenta uno o más de los síntomas listados aquí, detenga enseguida la infusión y consulte de inmediato a su médico, estos síntomas pueden ser signos tempranos de un shock anafiláctico. Síntomas severos requieren tratamientos de emergencia inmediatos.

Precauciones y advertencias:

No use Immunine

Si usted es hipersensible (alérgico) al factor IX de coagulación humano o a cualquier otro ingrediente de Immunine.

Si existe riesgo de coagulación intravascular diseminada (CID) o hiperfibrinólisis.

La coagulación intravascular diseminada (CID) es una condición que amenaza la vida, en la cual ocurre una excesiva coagulación de la sangre y una pronunciada formación de coágulos en los vasos sanguíneos, generando subsecuentemente el consumo de los factores de coagulación en todo el cuerpo.

La hiperfibrinólisis se presenta cuando la coagulación es reducida debido a la degradación de la fibrina, una sustancia importante para la coagulación.

Si se tiene conocimiento de alergia a la heparina o historial de trombocitopenia inducida por Heparina.

La Trombocitopenia inducida por Heparina, es un descenso anormal en el número de células sanguíneas involucradas en la formación del coágulo sanguíneo, el cual es causado por la administración de Heparina.

Pacientes con trombosis o con factores de riesgo de fenómenos tromboembólicos, enfermedad arterial coronaria, enfermedades hepáticas. Pacientes en periodos post-operatorios y neonatos.

Tras el tratamiento apropiado de estas condiciones, Immunine debe ser usado solamente en caso de hemorragias que amenacen la vida.

Si usted olvida usar Immunine, no administre una dosis doble para compensar la dosis olvidada; administre de inmediato la dosis olvidada y continúe en los intervalos regulares, siguiendo las indicaciones de su médico. No se han reportado síntomas debido a una sobredosis con factor IX. Cualquier pregunta adicional sobre el uso de este producto, consulte con su médico o farmacéutico

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, IMMUNINE puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan. Si alguno de los efectos adversos se hace grave o si usted nota cualquier efecto adverso no listado en este inserto, por favor comuníquelo a su médico o farmacéutico.

Muy común: puede afectar a más de 1 de cada 10 personas

Común: puede afectar a 1 de cada 10 personas

Poco común: puede afectar a 1 de cada 100 personas

Raras: puede afectar a 1 de cada 1000 personas

Muy rara: puede afectar a 1 de cada 10.000 personas

No conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Los siguientes eventos adversos se observaron a partir de estudios clínicos, al igual que en el marco de monitoreo, tras la introducción en el mercado

Efectos adversos con frecuencia poco común

- Irritación de la garganta y dolor de garganta y tos (seca)
- Erupción cutánea y picor (prurito)
- Fiebre (pirexia)

El siguiente evento adverso ha sido observado con productos de la misma categoría:
Sensación anormal o reducida (Parestesia)

En caso de que usted experimente un efecto indeseable que en su opinión ha sido provocado o agravado por el uso de este medicamento, comuníquese a su médico o farmacéutico y solicite que sea reportado a la autoridad sanitaria.

Interacciones:

No se conocen interacciones de Immunine ☐ con otros medicamentos

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis para la profilaxis de sangrados.

. \

Si usted usa Immunine para prevenir hemorragias (profilaxis), la dosis usual está entre 20-

40 UI (UI = Unidad Internacional) de Factor IX por Kg de peso corporal en un intervalo de 3 a

4 días. En algunos casos se pueden requerir intervalos de dosis más cortos o de dosis más altas, especialmente en pacientes jóvenes.,

Dosis para el tratamiento de sangrados

Si usted usa Immunine para el tratamiento de hemorragias, su médico calculará la dosis apropiada para usted, usando la siguiente fórmula Mayores de 12 años

$$J \text{ UI Requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de Factor IX (\% normal o UI/dl)} \times 1.1$$

Uso en Niños

No, existe información suficiente para recomendar el uso de Immunine en niños menores de 6 años

Seguimiento por parte de su Médico

Su médico realizará exámenes de laboratorio a intervalos regulares para asegurar que usted esté recibiendo la suficiente cantidad de Factor IX en su sangre.

Pacientes con inhibidores

Si los valores esperados de Factor IX en la sangre no se alcanzan a pesar de una dosis apropiada, o si, la hemorragia no se detiene, puede haber presencia de inhibidores del factor IX, su médico verificará la presencia de estos inhibidores usando exámenes apropiados. En caso de que se desarrollen inhibidores, un centro especializado en el tratamiento de la hemofilia debe ser contactado.

Si usted ha desarrollado inhibidores del Factor IX, podría requerir una cantidad mayor de Immunine para controlar el sangrado. Si el sangrado no puede ser controlado incluso después de aumentar la dosis, su médico considerará el uso de un producto alternativo. No incremente la dosis de Immunine, para controlar el sangrado, sin consultar a su médico

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 continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS Julio 2013

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 de los productos, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 600 UI de Factor IX Humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Immunine es usado para el tratamiento y profilaxis de la hemorragia asociada con la deficiencia congénita o adquirida del factor IX de coagulación, en pacientes con hemofilia tipo B.

Contraindicaciones:

Existen raras posibilidades de que se pueda experimentar reacciones alérgicas severas o repentinas (reacción anafiláctica) a IMMUNINE; por lo tanto usted debería estar atento de las señales tempranas de una reacción alérgica, tales como:

- **Enrojecimiento de la piel formación de ronchas en la piel (urticaria) Picor en todo el cuerpo**
Hinchazón de labios y lengua.
Dificultad respiratoria (Disnea)
- **Respiración alterada debido a la constricción de las vías aéreas (sibilancias)**
Opresión del pecho
Malestar general
Mareo
Disminución de la presión sanguínea.
Pérdida de la conciencia
- **Si usted experimenta uno o más de los síntomas listados aquí, detenga enseguida la infusión y consulte de inmediato a su médico, estos síntomas pueden ser signos tempranos de un shock anafiláctico. Síntomas severos requieren tratamientos de emergencia inmediatos.**

Precauciones y advertencias:

No use Immunine

Si usted es hipersensible (alérgico) al factor IX de coagulación humano o a cualquier otro ingrediente de Immunine.

Si existe riesgo de coagulación intravascular diseminada (CID) o hiperfibrinólisis. La coagulación intravascular diseminada (CID) es una condición que amenaza la vida, en la cual ocurre una excesiva coagulación de la sangre y una pronunciada formación de coágulos en los vasos sanguíneos, generando subsecuentemente el consumo de los factores de coagulación en todo el cuerpo.

La hiperfibrinólisis se presenta cuando la coagulación es reducida debido a la degradación de la fibrina, una sustancia importante para la coagulación.

Si se tiene conocimiento de alergia a la heparina o historial de trombocitopenia inducida por Heparina.

La Trombocitopenia inducida por Heparina, es un descenso anormal en el número de células sanguíneas involucradas en la formación del coágulo sanguíneo, el cual es causado por la administración de Heparina.

Pacientes con trombosis o con factores de riesgo de fenómenos tromboembólicos, enfermedad arterial coronaria, enfermedades hepáticas. Pacientes en periodos post-operatorios y neonatos.

Tras el tratamiento apropiado de estas condiciones, Immunine debe ser usado solamente en caso de hemorragias que amenacen la vida.

Si usted olvida usar Immunine, no administre una dosis doble para compensar la dosis olvidada; administre de inmediato la dosis olvidada y continúe en los intervalos regulares, siguiendo las indicaciones de su médico. No se han reportado síntomas debido a una sobredosis con factor IX. Cualquier pregunta adicional sobre el uso de este producto, consulte con su médico o farmacéutico

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, IMMUNINE puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten. Si alguno de los efectos adversos se hace grave o si usted nota cualquier efecto adverso no listado en este inserto, por favor comuníquelo a su médico o farmacéutico.

Muy común: puede afectar a más de 1 de cada 10 personas

Común: puede afectar a 1 de cada 10 personas

Poco común: puede afectar a 1 de cada 100 personas

Raras: puede afectar a 1 de cada 1000 personas

Muy rara: puede afectar a 1 de cada 10.000 personas

No conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Los siguientes eventos adversos se observaron a partir de estudios clínicos, al igual que en el marco de monitoreo, tras la introducción en el mercado

Efectos adversos con frecuencia poco común

- Irritación de la garganta y dolor de garganta y tos (seca)
- Erupción cutánea y picor (prurito)
- Fiebre (pirexia)

El siguiente evento adverso ha sido observado con productos de la misma categoría:

Sensación anormal o reducida (Parestesia)

En caso de que usted experimente un efecto indeseable que en su opinión ha sido provocado o agravado por el uso de este medicamento, comuníquese a su médico o farmacéutico y solicite que sea reportado a la autoridad sanitaria.

Interacciones:

No se conocen interacciones de Immunine ☐ con otros medicamentos

Vía de administración:
Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:
Dosis para la profilaxis de sangrados.

. \

Si usted usa Immunine para prevenir hemorragias (profilaxis), la dosis usual está entre 20-

40 UI (UI = Unidad Internacional) de Factor IX por Kg de peso corporal en un intervalo de 3 a

4 días. En algunos casos se pueden requerir intervalos de dosis más cortos o de dosis más altas, especialmente en pacientes jóvenes.,

Dosis para el tratamiento de sangrados

Si usted usa Immunine para el tratamiento de hemorragias, su médico calculará la dosis apropiada para usted, usando la siguiente fórmula Mayores de 12 años

$J \text{ UI Requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de Factor IX (\% normal o UI/dl)} \times 1.1$

Uso en Niños

No, existe información suficiente para ☐ con ☐ endar el uso de Immunine en niños menores de 6 años

Seguimiento por parte de su Médico

Su médico realizará exámenes de laboratorio a intervalos regulares para asegurar que usted esté recibiendo la suficiente cantidad de Factor IX en su sangre.

Pacientes con inhibidores

Si los valores esperados de Factor IX en la sangre no se alcanzan a pesar de una dosis apropiada, o si, la hemorragia no se detiene, puede haber presencia de inhibidores del factor IX, su médico verificará la presencia de estos inhibidores usando exámenes apropiados. En caso de que se desarrollen inhibidores, un centro especializado en el tratamiento de la hemofilia debe ser contactado.

Si usted ha desarrollado inhibidores del Factor IX, podría requerir una cantidad mayor de Immunine para controlar el sangrado. Si el sangrado no puede ser controlado incluso después de aumentar la dosis, su médico considerará el uso de un producto alternativo. No incremente la dosis de Immunine, para controlar el sangrado, sin consultar a su médico

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS Julio 2013 para el producto de la referencia.

3.1.3.2 INSUGEN N (ISOFANO)

Expediente : 20035580
Radicado : 2016141355
Fecha : 07/10/2016
Interesado : Sicmafarma S.A.S

Composición: Cada mL contiene 100UI de Insulina Humana (Origen Adn Recombinante)

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina.

Contraindicaciones: Hipoglucemia: la hipoglucemia es uno de los eventos adversos más frecuentes observado con el uso de cualquier insulina, incluyendo la insulina humana, esto puede ocurrir debido a las siguientes causas: el uso de demasiada insulina, comidas perdidas / retrasadas, infecciones o enfermedades recurrentes, realizar ejercicios rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipófisis o tiroides o la progresión de enfermedad renal o hepática también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas, ejercicios rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipófisis o tiroides, o la progresión de enfermedad renal o hepática, también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos, puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas alcohólicas también puede dar lugar a la hipoglucemia. Los síntomas de la hipoglucemia moderada leve puede ocurrir de forma repentina y de puede incluir: sudoración, mareo, palpitaciones, temblores, hambre, inquietud, sensación de hormigueo en las manos, pies, labios y lengua; mareos, incapacidad para concentrarse, dolor de cabeza, somnolencia, alteraciones del sueño, ansiedad, visión borrosa; discurso coherente; estado de ánimo depresivo; irritabilidad; anormal comportamiento, de movimiento inestable, cambios de personalidad. Los signos de hipoglucemia severa pueden incluir: la desorientación, inconciencia convulsiones y muerte. Por lo tanto es importante que la asistencia se obtenga inmediatamente. Los primeros síntomas de alarma de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como diabetes de larga duración, neuropatía diabética. La

administración concomitante de medicamentos como los beta-bloqueadores, el cambio en la preparación de insulina o el control intensificado (3 o más inyecciones de insulina diarias) de la diabetes. El empleo de preparados de Insugen®N, debe reducir al mínimo la incidencia de efectos asociados con el uso de insulina de origen animal.

Precauciones y advertencias:

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico, el paciente puede requerir tomar la insulina y las comidas a diferentes horas.

Hiperglicemia

Una inadecuada dosificación o discontinuación del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede llevar a la hiperglicemia. Usualmente los primeros síntomas de hiperglicemia se establecen gradualmente, en un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, frecuencia incrementada de micción, náusea, vómito, somnolencia, piel seca enrojecida, boca seca, pérdida de apetito así como olor de acetona en el aliento.

En diabetes tipo 1, los eventos de hiperglicemia no tratada eventualmente produce cetoacidosis diabética, el cual potencialmente letal.

Hipoglicemia

La hipoglicemia puede ocurrir si la dosis de insulina es también alta en relación al requerimiento de insulina.

Omisión de una comida o ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglicemia. Pacientes, quienes el control de glucosa en sangre es mejorado por la terapia de insulina intensificada, puede experimentar un cambio en sus síntomas usuales de hipoglicemia y deben ser advertidos adecuadamente.

Los síntomas usuales de precaución pueden desaparecer en pacientes con diabetes de largo tiempo.

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes. Enfermedades concomitantes en el riñón, hígado o afectación en la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Transferencia a otro medicamento de insulina:

Transferir a un paciente a otro tipo o marca de insulina debe ser hecho bajo estricta supervisión médica. Cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de efecto rápido, de acción intermedia, de acción prolongada, etc.), origen (animal, análogo de insulina humana), y/o método de fabricación (ADN recombinante versus insulina de fuente animal) puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis. Si se

requiere de un ajuste cuando se cambian los pacientes a Insugen-N, este puede ocurrir con la primera dosis o durante las primeras varias semanas o meses.

Cuando pacientes son transferidos entre diferentes tipos de insulina los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia pueden cambiar o llegar a ser menos pronunciados que los que experimentan con su insulina previa.

Unos pocos pacientes quienes han experimentado reacciones de hipoglicemia después de transferir de una insulina de fuente animal han reportado que los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia fueron menos pronunciados o diferentes de esas experiencias con su insulina previa.

Reacciones en el sitio de inyección:

Como con algunas terapias de insulina, reacciones en el sitio de inyección pueden ocurrir, incluido dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días a pocas semanas. En raras ocasiones las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la discontinuación de Insugen®-N.

Debido al riesgo de precipitación en catéteres de las bombas, el Insugen®-N. no deberá ser usado en bombas de insulina para infusión de insulina subcutánea continua.

Combinación de Insugen®-N (NPH) con pioglitazona

Casos de falla cardíaca han sido reportados cuando se usa pioglitazona en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo por desarrollo de falla cardíaca. Esto se deberá tener en cuenta si el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Insugen®-N es considerado. Si la combinación es usada, los pacientes deben ser observados para signos y síntomas de falla cardíaca, ganancia de peso y edema. La pioglitazona debe ser discontinuada si ocurre algún síntoma de deterioro cardíaco.

Otros:

Los viales de insulina tienen una tapa de plástico de color codificado, la cual debe ser removida antes de que la insulina pueda ser retirada. El paciente debe ser instruido para que no use el vial si la tapa de plástico esta suelta o hace falta y devolver el vial a la farmacia.

Siempre use una jeringa que esté marcada para insulina 100U. Si usa otra jeringa que no esté marcada para 100 U puede que la administración de la dosis sea incorrecta y pueden causar niveles de azúcar en sangre altos o bajos. Siempre use una aguja y jeringa nueva cada vez que usted se vaya a aplicar una inyección de Insugen®-N.

Insugen®- N contiene metacresol, el cual puede causar reacciones alérgicas.

Reacciones adversas:

Como para otros productos de insulina en general, la hipoglicemia es el efecto indeseable que ocurre más frecuentemente. Esto puede ocurrir si la dosis de insulina es más alta en relación a los requerimientos de insulina. En estudios clínicos y durante el uso en el mercado, la frecuencia varía con población de pacientes y regímenes de dosis. Por lo tanto una frecuencia no específica puede ser presentada. La hipoglicemia severa puede llevar a la inconciencia y pueden resultar en impedimento temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte.

La frecuencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos son listados abajo. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables son presentados en orden decreciente de seriedad.

Efectos adversos reportados no comúnmente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Retinopatía diabética: Un control glicémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de la progresión de la retinopatía diabética, Sin embargo la intensificación de la terapia de insulina con un aumento abrupto en el control glicémico puede ser asociado con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

Desordenes de la piel y tejidos subcutáneos: Lipodistrofia puede ocurrir en el sitio de inyección como consecuencia de una falla al rotar los sitios de inyección dentro de un área.

Desordenes generales y condiciones en el sitio de administración (reacciones en el sitio de inyección): Las reacciones en el sitio de inyección (enrojecimiento, inflamación, picazón, dolor y hematoma en el sitio de la inyección) pueden ocurrir durante el tratamiento con insulina. La mayoría de las reacciones son transitorias y desaparece durante el tratamiento continuo.

Edema: El edema puede ocurrir sobre el inicio de la terapia de insulina. Estos síntomas son usualmente de naturaleza transitoria.

Desordenes en el sistema inmune: Urticaria, rash.

Efectos adversos reportados muy raramente ($< 1/10.000$)

Desordenes del sistema nervioso (Neuropatía periférica): Un rápido aumento en el control de glucosa en sangre puede ser asociado con una condición denominada “Neuropatía dolorosa aguda”, el cual es usualmente reversible.

Desordenes en los ojos (Desordenes de refracción): Las anomalías de refracción pueden ocurrir sobre la iniciación de la terapia de insulina. Estos síntomas son de naturaleza transitoria.

Reacciones anafilácticas: Síntomas de hipersensibilidad generalizada pueden incluir rash de piel generalizado, picazón, sudoración, malestar gastrointestinal y edema angioneurotico, dificultad respiratoria, palpitación, reducción en presión sanguínea y desmayo/perdida de la conciencia. Reacciones de hipersensibilidad generalizada son potencialmente mortales.

Interacciones:

Un número de medicamentos se conocen por interactuar con el metabolismo de la glucosa.

Los médicos deben por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y siempre preguntarles a sus pacientes acerca de que medicamentos están tomando.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina:

Agentes hipoglicemiantes orales (AHO), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), agentes beta- bloqueadores no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, salicilatos, alcohol y esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden incrementar los requerimientos de insulina:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y beta-simpaticomiméticas, hormonas de crecimiento y danazol.

Agente beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglicemia y demorar la recuperación de la hipoglicemia.

Octreotida/lanreotida pueden disminuir o incrementar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar los efectos hipoglucémicos de la insulina.

Vía de administración:

Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

La dosificación es individualizada y determinada por el médico de acuerdo a las necesidades del paciente. Esta puede ser usada sola o en combinación con una insulina de rápida acción antes de las comidas o un refrigerio.

El requerimiento de insulina individual está en un rango entre 0.3 y 1.0 UI/Kg/día, El requerimiento individual diario de insulina puede ser alto en pacientes con resistencia a

la insulina (por ejemplo durante la pubertad o debido a la obesidad) y bajo en pacientes con producción de insulina residual endógena.

El médico determina si una o varias inyecciones al día son necesarias. Insugen®-N-puede ser usada sola o mezclada con insulina de rápida acción. En terapias de insulina intensiva la suspensión puede ser usada como insulina basal (inyección en la mañana y/o en la tarde) con una insulina de rápida acción dado con las comidas.

En pacientes con diabetes mellitus el control glicémico optimizado retrasa el inicio de las complicaciones diabéticas tardías. El monitoreo de glucosa en sangre cerrado es por lo tanto recomendado.

Ajuste de dosis:

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes.

Falla renal o hepática puede reducir los requerimientos de insulina.

Ajustes de dosis pueden ser necesarios si el paciente cambia su actividad física o su dieta usual.

Ajustes de dosis puede ser necesario cuando los pacientes se transfieren de una preparación de insulina a otra (Ver precauciones especiales y precauciones de uso).

Método de administración:

Para uso subcutáneo. Las suspensiones de insulina nunca pueden ser administradas intravenosamente.

Insugen®-N es administrada subcutáneamente en el muslo o la pared abdominal. Si es conveniente, la región glútea o la región deltoide pueden ser usadas.

La inyección subcutánea dentro de la pared abdominal asegura una rápida absorción más que en los otros sitios de inyección.

La inyección en un pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada.

La aguja debe ser mantenida bajo la piel por lo menos 6 segundos para estar seguro que la dosis completa es inyectada. Si aparece sangre después de que la aguja ha sido sacada, presione el sitio de inyección ligeramente con un dedo. Los sitios de inyección deben ser rotados dentro de una región anatómica para evitar lipodistrofia.

Como con todos los medicamentos de insulina, la duración de acción variara de acuerdo a la dosis, sitio de inyección, flujo sanguíneo, temperatura y nivel de actividad física.

Los viales de Insugen®-N son para uso con jeringas de insulina con una correspondientes escala unitaria que está marcada U-100. Cuando se mezclan dos tipos de insulina, se debe sacar primero la cantidad de insulina de rápida acción seguido por la cantidad de insulina de larga acción.

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 con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión de febrero del 2015

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 de los productos, con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 100UI de Insulina Humana (Origen Adn Recombinante)

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina.

Contraindicaciones: Hipoglucemia: la hipoglucemia es uno de los eventos adversos más frecuentes observado con el uso de cualquier insulina, incluyendo la insulina humana, esto puede ocurrir debido a las siguientes causas: el uso de demasiada insulina, comidas perdidas / retrasadas, infecciones o enfermedades recurrentes, realizar ejercicios rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipófisis o tiroides o la progresión de enfermedad renal o hepática también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas, ejercicios rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipófisis o tiroides, o la progresión de enfermedad renal o hepática, también pueda dar lugar a la

hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos, puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas alcohólicas también puede dar lugar a la hipoglucemia. Los síntomas de la hipoglucemia moderada leve puede ocurrir de forma repentina y de puede incluir: sudoración, mareo, palpitaciones, temblores, hambre, inquietud, sensación de hormigueo en las manos, pies, labios y lengua; mareos, incapacidad para concentrarse, dolor de cabeza, somnolencia, alteraciones del sueño, ansiedad, visión borrosa; discurso coherente; estado de ánimo depresivo; irritabilidad; anormal comportamiento, de movimiento inestable, cambios de personalidad. Los signos de hipoglucemia severa pueden incluir: la desorientación, inconciencia convulsiones y muerte. Por lo tanto es importante que la asistencia se obtenga inmediatamente. Los primeros síntomas de alarma de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como diabetes de larga duración, neuropatía diabética. La administración concomitante de medicamentos como los beta-bloqueadores, el cambio en la preparación de insulina o el control intensificado (3 o más inyecciones de insulina diarias) de la diabetes. El empleo de preparados de Insugen®N, debe reducir al mínimo la incidencia de efectos asociados con el uso de insulina de origen animal.

Precauciones y advertencias:

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico, el paciente puede requerir tomar la insulina y las comidas a diferentes horas.

Hiperglicemia

Una inadecuada dosificación o discontinuación del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede llevar a la hiperglicemia. Usualmente los primeros síntomas de hiperglicemia se establecen gradualmente, en un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, frecuencia incrementada de micción, náusea, vómito, somnolencia, piel seca enrojecida, boca seca, pérdida de apetito así como olor de acetona en el aliento.

En diabetes tipo 1, los eventos de hiperglicemia no tratada eventualmente produce cetoacidosis diabética, el cual potencialmente letal.

Hipoglicemia

La hipoglicemia puede ocurrir si la dosis de insulina es también alta en relación al requerimiento de insulina.

Omisión de una comida o ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglicemia. Pacientes, quienes el control de glucosa en sangre es mejorado por

la terapia de insulina intensificada, puede experimentar un cambio en sus síntomas usuales de hipoglicemia y deben ser advertidos adecuadamente.

Los síntomas usuales de precaución pueden desaparecer en pacientes con diabetes de largo tiempo.

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes. Enfermedades concomitantes en el riñón, hígado o afectación en la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Transferencia a otro medicamento de insulina:

Transferir a un paciente a otro tipo o marca de insulina debe ser hecho bajo estricta supervisión médica. Cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de efecto rápido, de acción intermedia, de acción prolongada, etc.), origen (animal, análogo de insulina humana), y/o método de fabricación (ADN recombinante versus insulina de fuente animal) puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis. Si se requiere de un ajuste cuando se cambian los pacientes a Insugen-N, este puede ocurrir con la primera dosis o durante las primeras varias semanas o meses.

Cuando pacientes son transferidos entre diferentes tipos de insulina los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia pueden cambiar o llegar a ser menos pronunciados que los que experimentan con su insulina previa.

Unos pocos pacientes quienes han experimentado reacciones de hipoglicemia después de transferir de una insulina de fuente animal han reportado que los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia fueron menos pronunciados o diferentes de esas experiencias con su insulina previa.

Reacciones en el sitio de inyección:

Como con algunas terapias de insulina, reacciones en el sitio de inyección pueden ocurrir, incluido dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días a pocas semanas. En raras ocasiones las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la discontinuación de Insugen®- N.

Debido al riesgo de precipitación en catéteres de las bombas, el Insugen®- N. no deberá ser usado en bombas de insulina para infusión de insulina subcutánea continua.

Combinación de Insugen®- N (NPH) con pioglitazona

Casos de falla cardíaca han sido reportados cuando se usa pioglitazona en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo por desarrollo de falla cardíaca. Esto se deberá tener en cuenta si el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Insugen®- N es considerado. Si la combinación es usada, los pacientes deben ser observados para signos y síntomas de falla cardíaca, ganancia de peso y edema. La pioglitazona debe ser discontinuada si ocurre algún síntoma de deterioro cardíaco.

Otros:

Los viales de insulina tienen una tapa de plástico de color codificado, la cual debe ser removida antes de que la insulina pueda ser retirada. El paciente debe ser instruido para que no use el vial si la tapa de plástico esta suelta o hace falta y devolver el vial a la farmacia.

Siempre use una jeringa que esté marcada para insulina 100U. Si usa otra jeringa que no esté marcada para 100 U puede que la administración de la dosis sea incorrecta y pueden causar niveles de azúcar en sangre altos o bajos. Siempre use una aguja y jeringa nueva cada vez que usted se vaya aplicar una inyección de Insugen®- N.

Insugen®- N contiene metacresol, el cual puede causar reacciones alérgicas.

Reacciones adversas:

Como para otros productos de insulina en general, la hipoglicemia es el efecto indeseable que ocurre más frecuentemente. Esto puede ocurrir si la dosis de insulina es más alta en relación a los requerimientos de insulina. En estudios clínicos y durante el uso en el mercado, la frecuencia varía con población de pacientes y regímenes de dosis. Por lo tanto una frecuencia no específica puede ser presentada. La hipoglicemia severa puede llevar a la inconciencia y pueden resultar en impedimento temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte.

La frecuencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos son listados abajo. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables son presentados en orden decreciente de seriedad.

Efectos adversos reportados no comúnmente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Retinopatía diabética: Un control glicémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de la progresión de la retinopatía diabética, Sin embargo la intensificación de la terapia de insulina con un aumento abrupto en el control glicémico puede ser asociado con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

Desordenes de la piel y tejidos subcutáneos: Lipodistrofia puede ocurrir en el sitio de inyección como consecuencia de una falla al rotar los sitios de inyección dentro de un área.

Desordenes generales y condiciones en el sitio de administración (reacciones en el sitio de inyección): Las reacciones en el sitio de inyección (enrojecimiento, inflamación, picazón, dolor y hematoma en el sitio de la inyección) pueden ocurrir durante el tratamiento con insulina. La mayoría de las reacciones son transitorias y desaparece durante el tratamiento continuo.

Edema: El edema puede ocurrir sobre el inicio de la terapia de insulina. Estos síntomas son usualmente de naturaleza transitoria.

Desordenes en el sistema inmune: Urticaria, rash.

Efectos adversos reportados muy raramente (<1/10.000)

Desordenes del sistema nervioso (Neuropatía periférica): Un rápido aumento en el control de glucosa en sangre puede ser asociado con una condición denominada “Neuropatía dolorosa aguda”, el cual es usualmente reversible.

Desordenes en los ojos (Desordenes de refracción): Las anomalías de refracción pueden ocurrir sobre la iniciación de la terapia de insulina. Estos síntomas son de naturaleza transitoria.

Reacciones anafilácticas: Síntomas de hipersensibilidad generalizada pueden incluir rash de piel generalizado, picazón, sudoración, malestar gastrointestinal y edema angioneurotico, dificultad respiratoria, palpitación, reducción en presión sanguínea y desmayo/perdida de la conciencia. Reacciones de hipersensibilidad generalizada son potencialmente mortales.

Interacciones:

Un número de medicamentos se conocen por interactuar con el metabolismo de la glucosa.

Los médicos deben por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y siempre preguntarles a sus pacientes acerca de que medicamentos están tomando.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina:

Agentes hipoglicemiantes orales (AHO), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), agentes beta- bloqueadores no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, salicilatos, alcohol y esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden incrementar los requerimientos de insulina:
Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y beta-simpaticomiméticas, hormonas de crecimiento y danazol.

Agente beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglicemia y demorar la recuperación de la hipoglicemia.

Octreotida/lanreotida pueden disminuir o incrementar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar los efectos hipoglucémicos de la insulina.

Vía de administración:

Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

La dosificación es individualizada y determinada por el médico de acuerdo a las necesidades del paciente. Esta puede ser usada sola o en combinación con una insulina de rápida acción antes de las comidas o un refrigerio.

El requerimiento de insulina individual está en un rango entre 0.3 y 1.0 UI/Kg/día, El requerimiento individual diario de insulina puede ser alto en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo durante la pubertad o debido a la obesidad) y bajo en pacientes con producción de insulina residual endógena.

El médico determina si una o varias inyecciones al día son necesarias. Insugen®-N puede ser usada sola o mezclada con insulina de rápida acción. En terapias de insulina intensiva la suspensión puede ser usada como insulina basal (inyección en la mañana y/o en la tarde) con una insulina de rápida acción dado con las comidas.

En pacientes con diabetes mellitus el control glicémico optimizado retrasa el inicio de las complicaciones diabéticas tardías. El monitoreo de glucosa en sangre cerrado es por lo tanto recomendado.

Ajuste de dosis:

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes.

Falla renal o hepática puede reducir los requerimientos de insulina.

Ajustes de dosis pueden ser necesarios si el paciente cambia su actividad física o su dieta usual.

Ajustes de dosis puede ser necesario cuando los pacientes se transfieren de una preparación de insulina a otra (Ver precauciones especiales y precauciones de uso).

Método de administración:

Para uso subcutáneo. Las suspensiones de insulina nunca pueden ser administradas intravenosamente.

Insugen®-N es administrada subcutáneamente en el muslo o la pared abdominal. Si es conveniente, la región glútea o la región deltoide pueden ser usadas.

La inyección subcutánea dentro de la pared abdominal asegura una rápida absorción más que en los otros sitios de inyección.

La inyección en un pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada.

La aguja debe ser mantenida bajo la piel por lo menos 6 segundos para estar seguro que la dosis completa es inyectada. Si aparece sangre después de que la aguja ha sido sacada, presione el sitio de inyección ligeramente con un dedo. Los sitios de inyección deben ser rotados dentro de una región anatómica para evitar lipodistrofia.

Como con todos los medicamentos de insulina, la duración de acción variara de acuerdo a la dosis, sitio de inyección, flujo sanguíneo, temperatura y nivel de actividad física.

Los viales de Insugen®-N son para uso con jeringas de insulina con una correspondientes escala unitaria que está marcada U-100. Cuando se mezclan dos tipos de insulina, se debe sacar primero la cantidad de insulina de rápida acción seguido por la cantidad de insulina de larga acción.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, al Sala recomienda aprobar el inserto versión de febrero del 2015 para el producto de la referencia

3.1.3.3 INSUGEN® R (REGULAR)

Expediente : 20035581
Radicado : 2016143225
Fecha : 11/10/2016

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 30 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Interesado : Sicmafarma S.A.S

Composición: Cada mL contiene 100UI de Insulina Humana de Origen Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina.

Contraindicaciones: La insulina está contraindicada durante episodios de hipoglucemia y en pacientes hipersensibles a la insulina o de cualquier otro componente de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Hipoglucemia:

La hipoglucemia es uno de los eventos adversos más frecuentes observado con el uso de cualquier insulina, incluyendo la insulina humana, esto puede ocurrir debido a las siguientes causas: el uso de demasiada insulina, comidas perdidas / retrasadas, infecciones o enfermedades recurrentes, realizar ejercicios rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipófisis o tiroides o la progresión de enfermedad renal o hepática también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas, ejercicios rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipófisis o tiroides, o la progresión de enfermedad renal o hepática, también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos, puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas alcohólicas también puede dar lugar a la hipoglucemia. Los síntomas de la hipoglucemia moderada leve puede ocurrir de forma repentina y de puede incluir: sudoración, mareo, palpitaciones, temblores, hambre, inquietud, sensación de hormigueo en las manos, pies, labios y lengua; mareos, incapacidad para concentrarse, dolor de cabeza, somnolencia, alteraciones del sueño, ansiedad, visión borrosa; discurso coherente; estado de ánimo depresivo; irritabilidad; anormal comportamiento, de movimiento inestable, cambios de personalidad. Los signos de hipoglucemia severa pueden incluir: la desorientación, inconciencia convulsiones y muerte. Por lo tanto es importante que la asistencia se obtenga inmediatamente. Los primeros síntomas de alarma de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como diabetes de larga duración, neuropatía diabética. La administración concomitante de medicamentos como los beta-bloqueadores, el cambio en la preparación de insulina o el control intensificado (3 o más inyecciones de insulina diarias) de la diabetes. El empleo de preparados de Insugen®R,

debe reducir al mínimo la incidencia de efectos asociados con el uso de insulina de origen animal

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico, el paciente puede requerir tomar la insulina y las comidas a diferentes horas.

Hiperglicemia

Una inadecuada dosificación o discontinuación del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede llevar a la hiperglicemia. Usualmente los primeros síntomas de hiperglicemia se establecen gradualmente, en un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, frecuencia incrementada de micción, náusea, vómito, somnolencia, piel seca enrojecida, boca seca, pérdida de apetito así como olor de acetona en el aliento.

En diabetes tipo 1, los eventos de hiperglicemia no tratada eventualmente produce cetoacidosis diabética, el cual potencialmente letal.

Hipoglicemia

La hipoglicemia puede ocurrir si la dosis de insulina es también alta en relación al requerimiento de insulina (Ver secciones de efectos indeseables y sobredosis).

Omisión de una comida o ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglicemia. En caso de hipoglicemia o si se sospecha hipoglicemia INSUGEN®-R no debe ser inyectado. Después de la estabilización de la glucosa en sangre de los pacientes un ajuste de la dosis debe ser considerada. (Ver secciones de efectos indeseables y sobredosis).

Pacientes, quienes el control de glucosa en sangre es mejorado grandemente por ejemplo con la terapia de insulina intensificada, puede experimentar un cambio en sus síntomas usuales de hipoglicemia y deben ser advertidos adecuadamente. Usualmente los síntomas usuales de precaución pueden desaparecer en pacientes con diabetes de largo tiempo.

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes. Enfermedades concomitantes en el riñón, hígado o afectación en la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Transferencia a otro medicamento de insulina:

Transferir a un paciente a otro tipo o marca de insulina debe ser hecho bajo estricta supervisión médica. Cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de efecto rápido, de acción intermedia, de acción prolongada, etc.), origen (animal, análogo de insulina humana), y/o método de fabricación (ADN recombinante versus insulina de fuente animal) puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis. Si se

requiere de un ajuste cuando se cambian los pacientes a INSUGEN®-R, este puede ocurrir con la primera dosis o durante las primeras varias semanas o meses.

Cuando pacientes son transferidos entre diferentes tipos de insulina los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia pueden cambiar o llegar a ser menos pronunciados que los que experimentan con su insulina previa.

Unos pocos pacientes quienes han experimentado reacciones de hipoglicemia después de transferir de una insulina de fuente animal han reportado que los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia fueron menos pronunciados o diferentes de esas experiencias con su insulina previa.

Reacciones en el sitio de inyección:

Como con algunas terapias de insulina, reacciones en el sitio de inyección pueden ocurrir, incluido dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días a pocas semanas. En raras ocasiones las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la discontinuación de Insugen®-R.

Debido al riesgo de precipitación en catéteres de las bombas, el Insugen®-R no deberá ser usado en bombas de insulina para infusión de insulina subcutánea continua.

Combinación de Insugen®-R con pioglitazona

Casos de falla cardíaca han sido reportados cuando se usa pioglitazona en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo por desarrollo de falla cardíaca. Esto se deberá tener en cuenta si el tratamiento con la combinación de pioglitazona y INSUGEN®-R es considerado. Si la combinación es usada, los pacientes deben ser observados para signos y síntomas de falla cardíaca, ganancia de peso y edema. La pioglitazona debe ser discontinuada si ocurre algún síntoma de deterioro cardíaco.

Otros:

Los viales de insulina tienen una tapa de plástico de color codificado, la cual debe ser removida antes de que la insulina pueda ser retirada. El paciente debe ser instruido para que no use el vial si la tapa de plástico esta suelta o hace falta y devolver el vial a la farmacia.

Siempre use una jeringa que esté marcada para insulina 100-U. Si usa otra jeringa que no esté marcada para 100-U puede que la administración de la dosis sea incorrecta y pueden causar niveles de azúcar en sangre altos o bajos. Siempre use una aguja y jeringa nueva cada vez que usted se vaya a aplicar una inyección de Insugen®-R

Insugen®- R contiene metacresol, el cual puede causar reacciones alérgicas.

Reacciones adversas:

Como para otros productos de insulina en general, la hipoglicemia es el efecto indeseable que ocurre más frecuentemente. Esto puede ocurrir si la dosis de insulina es más alta en relación a los requerimientos de insulina. La hipoglicemia severa puede llevar a la inconciencia y/o a convulsiones y pueden resultar en impedimento temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de la hipoglicemia usualmente ocurren repentinamente. Esto puede incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, excesiva hambre, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones. La frecuencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos son listados abajo.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables son presentados en orden decreciente de seriedad.

Efectos adversos reportados no comúnmente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Desordenes del sistema nervioso (Neuropatía periférica): Un rápido aumento en el control de glucosa en sangre puede ser asociado con una condición denominada “Neuropatía dolorosa aguda”, el cual es usualmente reversible.

Desordenes en los ojos (Desordenes de refracción): Las anomalías de refracción pueden ocurrir sobre la iniciación de la terapia de insulina. Estos síntomas son de naturaleza transitoria.

Desordenes de la piel y tejidos subcutáneos (Lipodistrofia): Lipodistrofia puede ocurrir en el sitio de inyección como consecuencia de una falla al rotar los sitios de inyección dentro de un área.

Desordenes generales y condiciones en el sitio de administración (reacciones en el sitio de inyección): Las reacciones en el sitio de inyección (enrojecimiento, inflamación, picazón, dolor y hematoma en el sitio de la inyección) pueden ocurrir durante el tratamiento con insulina. La mayoría de las reacciones son transitorias y desaparece durante el tratamiento continuo.

Edema: El edema puede ocurrir sobre el inicio de la terapia de insulina. Estos síntomas son usualmente de naturaleza transitoria.

Desordenes en el sistema inmune: Urticaria, rash.

Efectos adversos reportados muy raramente ($< 1/10.000$)

Desordenes de los ojos (Retinopatía diabética): Un control glicémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de la progresión de la retinopatía diabética, Sin embargo la

intensificación de la terapia de insulina con un aumento abrupto en el control glicémico puede ser asociado con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

Reacciones anafilácticas: Síntomas de hipersensibilidad generalizada pueden incluir rash de piel generalizado, picazón, sudoración, malestar gastrointestinal y edema angioneurotico, dificultad respiratoria, palpitación, reducción en presión sanguínea y desmayo/perdida de la conciencia. Reacciones de hipersensibilidad generalizada son potencialmente mortales

Interacciones:

Un número de medicamentos se conocen por interactuar con el metabolismo de la glucosa.

Los médicos deben por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y siempre preguntarles a sus pacientes acerca de que medicamentos están tomando.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina:

Agentes hipoglicemiantes orales (AHO), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), agentes beta- bloqueadores no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, salicilatos, alcohol y esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden incrementar los requerimientos de insulina:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y beta-simpaticomimeticas, hormonas de crecimiento y danazol.

Agente beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglicemia y demorar la recuperación de la hipoglicemia.

Octreotida/lanreotida pueden disminuir o incrementar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar los efectos hipoglucémicos de la insulina.

Vía de administración:

Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

La dosificación es individualizada y determinada por el médico de acuerdo a las necesidades del paciente. Esta puede ser usada sola o en combinación con una insulina de rápida acción antes de las comidas o un refrigerio.

El requerimiento de insulina individual está en un rango entre 0.3 y 1.0 UI/Kg/día, El requerimiento individual diario de insulina puede ser alto en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo durante la pubertad o debido a la obesidad) y bajo en pacientes con producción de insulina residual endógena.

En pacientes con diabetes mellitus el control glicémico optimizado retrasa el inicio de las complicaciones diabéticas tardías. El monitoreo de glucosa en sangre cerrado es por lo tanto recomendado.

Ajuste de dosis:

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes.

Falla renal o hepática puede reducir los requerimientos de insulina.

Ajustes de dosis pueden ser necesarios si el paciente cambia su actividad física o su dieta usual.

Ajustes de dosis puede ser necesario cuando los pacientes se transfieren de una preparación de insulina a otra.

Método de administración:

INSUGEN®-R es administrada subcutáneamente en la pared abdominal. Si es conveniente, la región glútea o la región deltoide pueden ser usadas.

La inyección subcutánea dentro de la pared abdominal asegura una rápida absorción más que en los otros sitios de inyección.

La inyección en un pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada.

La aguja debe ser mantenida bajo la piel por lo menos 6 segundos para estar seguro que la dosis completa es inyectada. Si aparece sangre después de que la aguja ha sido sacada, presione el sitio de inyección ligeramente con un dedo. Los sitios de inyección deben ser rotados dentro de una región anatómica para evitar lipodistrofia.

Como con todos los medicamentos de insulina, la duración de acción variara de acuerdo a la dosis, sitio de inyección, flujo sanguíneo, temperatura y nivel de actividad física.

Los viales de Insugen®-R son para uso con jeringas de insulina con una correspondientes escala unitaria que está marcada U-100. Cuando se mezclan dos tipos de insulina, se debe sacar primero la cantidad de insulina de rápida acción seguido por la cantidad de insulina de larga acción.

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 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión febrero de 2015

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 de los productos, con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 100UI de Insulina Humana de Origen Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina.

Contraindicaciones: La insulina está contraindicada durante episodios de hipoglucemia y en pacientes hipersensibles a la insulina o de cualquier otro componente de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Hipoglucemia:

La hipoglucemia es uno de los eventos adversos más frecuentes observado con el uso de cualquier insulina, incluyendo la insulina humana, esto puede ocurrir debido a las siguientes causas: el uso de demasiada insulina, comidas perdidas / retrasadas, infecciones o enfermedades recurrentes, realizar ejercicios rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipófisis o tiroides o la progresión de enfermedad renal o hepática también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas, ejercicios rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipófisis o tiroides, o la progresión de enfermedad renal o hepática, también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos, puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas alcohólicas también puede

dar lugar a la hipoglucemia. Los síntomas de la hipoglucemia moderada leve puede ocurrir de forma repentina y de puede incluir: sudoración, mareo, palpitaciones, temblores, hambre, inquietud, sensación de hormigueo en las manos, pies, labios y lengua; mareos, incapacidad para concentrarse, dolor de cabeza, somnolencia, alteraciones del sueño, ansiedad, visión borrosa; discurso coherente; estado de ánimo depresivo; irritabilidad; anormal comportamiento, de movimiento inestable, cambios de personalidad. Los signos de hipoglucemia severa pueden incluir: la desorientación, inconciencia convulsiones y muerte. Por lo tanto es importante que la asistencia se obtenga inmediatamente. Los primeros síntomas de alarma de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como diabetes de larga duración, neuropatía diabética. La administración concomitante de medicamentos como los beta-bloqueadores, el cambio en la preparación de insulina o el control intensificado (3 o más inyecciones de insulina diarias) de la diabetes. El empleo de preparados de Insugen®R, debe reducir al mínimo la incidencia de efectos asociados con el uso de insulina de origen animal

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico, el paciente puede requerir tomar la insulina y las comidas a diferentes horas.

Hiperglicemia

Una inadecuada dosificación o discontinuación del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede llevar a la hiperglicemia. Usualmente los primeros síntomas de hiperglicemia se establecen gradualmente, en un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, frecuencia incrementada de micción, náusea, vómito, somnolencia, piel seca enrojecida, boca seca, pérdida de apetito así como olor de acetona en el aliento.

En diabetes tipo 1, los eventos de hiperglicemia no tratada eventualmente produce cetoacidosis diabética, el cual potencialmente letal.

Hipoglicemia

La hipoglicemia puede ocurrir si la dosis de insulina es también alta en relación al requerimiento de insulina (Ver secciones de efectos indeseables y sobredosis). Omisión de una comida o ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglicemia. En caso de hipoglicemia o si se sospecha hipoglicemia INSUGEN®-R no debe ser inyectado. Después de la estabilización de la glucosa en sangre de los pacientes un ajuste de la dosis debe ser considerada.

Pacientes, quienes el control de glucosa en sangre es mejorado grandemente por ejemplo con la terapia de insulina intensificada, puede experimentar un cambio en

sus síntomas usuales de hipoglicemia y deben ser advertidos adecuadamente. Usualmente los síntomas usuales de precaución pueden desaparecer en pacientes con diabetes de largo tiempo.

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes. Enfermedades concomitantes en el riñón, hígado o afectación en la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Transferencia a otro medicamento de insulina:

Transferir a un paciente a otro tipo o marca de insulina debe ser hecho bajo estricta supervisión médica. Cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de efecto rápido, de acción intermedia, de acción prolongada, etc.), origen (animal, análogo de insulina humana), y/o método de fabricación (ADN recombinante versus insulina de fuente animal) puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis. Si se requiere de un ajuste cuando se cambian los pacientes a Insugen®-R, este puede ocurrir con la primera dosis o durante las primeras varias semanas o meses.

Cuando pacientes son transferidos entre diferentes tipos de insulina los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia pueden cambiar o llegar a ser menos pronunciados que los que experimentan con su insulina previa.

Unos pocos pacientes quienes han experimentado reacciones de hipoglicemia después de transferir de una insulina de fuente animal han reportado que los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia fueron menos pronunciados o diferentes de esas experiencias con su insulina previa.

Reacciones en el sitio de inyección:

Como con algunas terapias de insulina, reacciones en el sitio de inyección pueden ocurrir, incluido dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días a pocas semanas. En raras ocasiones las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la discontinuación de Insugen®- R.

Debido al riesgo de precipitación en catéteres de las bombas, el Insugen®- R. no deberá ser usado en bombas de insulina para infusión de insulina subcutánea continua.

Combinación de Insugen®- R con pioglitazona

Casos de falla cardíaca han sido reportados cuando se usa pioglitazona en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo por

desarrollo de falla cardiaca. Esto se deberá tener en cuenta si el tratamiento con la combinación de pioglitazona y INSUGEN®- R- es considerado. Si la combinación es usada, los pacientes deben ser observados para signos y síntomas de falla cardiaca, ganancia de peso y edema. La pioglitazona debe ser discontinuada si ocurre algún síntoma de deterioro cardiaco.

Otros:

Los viales de insulina tienen una tapa de plástico de color codificado, la cual debe ser removida antes de que la insulina pueda ser retirada. El paciente debe ser instruido para que no use el vial si la tapa de plástico esta suelta o hace falta y devolver el vial a la farmacia.

Siempre use una jeringa que esté marcada para insulina 100-U. Si usa otra jeringa que no esté marcada para 100-U puede que la administración de la dosis sea incorrecta y pueden causar niveles de azúcar en sangre altos o bajos. Siempre use una aguja y jeringa nueva cada vez que usted se vaya aplicar una inyección de Insugen®- R

Insugen®- R contiene metacresol, el cual puede causar reacciones alérgicas.

Reacciones adversas:

Como para otros productos de insulina en general, la hipoglicemia es el efecto indeseable que ocurre más frecuentemente. Esto puede ocurrir si la dosis de insulina es más alta en relación a los requerimientos de insulina. La hipoglicemia severa puede llevar a la inconciencia y/o a convulsiones y pueden resultar en impedimento temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de la hipoglicemia usualmente ocurren repentinamente. Esto puede incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, excesiva hambre, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones. La frecuencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos son listados abajo.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables son presentados en orden decreciente de seriedad.

Efectos adversos reportados no comúnmente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Desordenes del sistema nervioso (Neuropatía periférica): Un rápido aumento en el control de glucosa en sangre puede ser asociado con una condición denominada “Neuropatía dolorosa aguda”, el cual es usualmente reversible.

Desordenes en los ojos (Desordenes de refracción): Las anomalías de refracción pueden ocurrir sobre la iniciación de la terapia de insulina. Estos síntomas son de naturaleza transitoria.

Desordenes de la piel y tejidos subcutáneos (Lipodistrofia): Lipodistrofia puede ocurrir en el sitio de inyección como consecuencia de una falla al rotar los sitios de inyección dentro de un área.

Desordenes generales y condiciones en el sitio de administración (reacciones en el sitio de inyección): Las reacciones en el sitio de inyección (enrojecimiento, inflamación, picazón, dolor y hematoma en el sitio de la inyección) pueden ocurrir durante el tratamiento con insulina. La mayoría de las reacciones son transitorias y desaparece durante el tratamiento continuo.

Edema: El edema puede ocurrir sobre el inicio de la terapia de insulina. Estos síntomas son usualmente de naturaleza transitoria.

Desordenes en el sistema inmune: Urticaria, rash.

Efectos adversos reportados muy raramente (<1/10.000)

Desordenes de los ojos (Retinopatía diabética): Un control glicémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de la progresión de la retinopatía diabética, Sin embargo la intensificación de la terapia de insulina con un aumento abrupto en el control glicémico puede ser asociado con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

Reacciones anafilácticas: Síntomas de hipersensibilidad generalizada pueden incluir rash de piel generalizado, picazón, sudoración, malestar gastrointestinal y edema angioneurotico, dificultad respiratoria, palpitación, reducción en presión sanguínea y desmayo/perdida de la conciencia. Reacciones de hipersensibilidad generalizada son potencialmente mortales

Interacciones:

Un número de medicamentos se conocen por interactuar con el metabolismo de la glucosa.

Los médicos deben por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y siempre preguntarles a sus pacientes acerca de que medicamentos están tomando.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina:

Agentes hipoglicemiantes orales (AHO), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), agentes beta- bloqueadores no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, salicilatos, alcohol y esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden incrementar los requerimientos de insulina:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y beta-simpaticomiméticas, hormonas de crecimiento y danazol.

Agente beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglicemia y demorar la recuperación de la hipoglicemia.

Octreotida/lanreotida pueden disminuir o incrementar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar los efectos hipoglucémicos de la insulina.

Vía de administración:

Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

La dosificación es individualizada y determinada por el médico de acuerdo a las necesidades del paciente. Esta puede ser usada sola o en combinación con una insulina de rápida acción antes de las comidas o un refrigerio.

El requerimiento de insulina individual está en un rango entre 0.3 y 1.0 UI/Kg/día, El requerimiento individual diario de insulina puede ser alto en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo durante la pubertad o debido a la obesidad) y bajo en pacientes con producción de insulina residual endógena.

En pacientes con diabetes mellitus el control glicémico optimizado retrasa el inicio de las complicaciones diabéticas tardías. El monitoreo de glucosa en sangre cerrado es por lo tanto recomendado.

Ajuste de dosis:

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes.

Falla renal o hepática puede reducir los requerimientos de insulina.

Ajustes de dosis pueden ser necesarios si el paciente cambia su actividad física o su dieta usual.

Ajustes de dosis puede ser necesario cuando los pacientes se transfieren de una preparación de insulina a otra.

Método de administración:

INSUGEN®-R es administrada subcutáneamente en la pared abdominal. Si es conveniente, la región glútea o la región deltoide pueden ser usadas.

La inyección subcutánea dentro de la pared abdominal asegura una rápida absorción más que en los otros sitios de inyección.

La inyección en un pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada.

La aguja debe ser mantenida bajo la piel por lo menos 6 segundos para estar seguro que la dosis completa es inyectada. Si aparece sangre después de que la aguja ha sido sacada, presione el sitio de inyección ligeramente con un dedo. Los sitios de inyección deben ser rotados dentro de una región anatómica para evitar lipodistrofia.

Como con todos los medicamentos de insulina, la duración de acción variara de acuerdo a la dosis, sitio de inyección, flujo sanguíneo, temperatura y nivel de actividad física.

Los viales de Insugen®-R son para uso con jeringas de insulina con una correspondientes escala unitaria que está marcada U-100. Cuando se mezclan dos tipos de insulina, se debe sacar primero la cantidad de insulina de rápida acción seguido por la cantidad de insulina de larga acción.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión febrero de 2015 para el producto de la referencia.

3.1.3.4 INSUGEN®-30/70 (BIFASICO)

Expediente : 20035582
 Radicado : 2016145448
 Fecha : 14/10/2016
 Interesado : Sicmafarma S.A.S

Composición: Cada mL contiene 100UI de (insulina, humana de origen ADN recombinante) 30% como inyección de insulina soluble y 70% como inyección de insulina isofano)

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

Está indicado para mejorar el control glicémico en adultos (> 18 años de edad) con diabetes mellitus.

Contraindicaciones:

La insulina está contraindicada durante episodios de hipoglucemia y en pacientes hipersensibles a la insulina o de cualquier otro componente de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Hipoglucemia: la hipoglucemia es uno de los eventos adversos más frecuentes observado con el uso de cualquier insulina, incluyendo la insulina humana, esto puede ocurrir debido a las siguientes causas: el uso de demasiada insulina, comidas perdidas / retrasadas, infecciones o enfermedades recurrentes, realizar ejercicios rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipófisis o tiroides o la progresión de enfermedad renal o hepática también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas, ejercicios rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipófisis o tiroides, o la progresión de enfermedad renal o hepática, también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos, puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas alcohólicas también puede dar lugar a la hipoglucemia. Los síntomas de la hipoglucemia moderada leve puede ocurrir de forma repentina y de puede incluir: sudoración, mareo, palpitaciones, temblores, hambre, inquietud, sensación de hormigueo en las manos, pies, labios y lengua; mareos, incapacidad para concentrarse, dolor de cabeza, somnolencia, alteraciones del sueño, ansiedad, visión borrosa; discurso coherente; estado de ánimo depresivo; irritabilidad; anormal comportamiento, de movimiento inestable, cambios de personalidad. Los signos de hipoglucemia severa pueden incluir: la desorientación, inconciencia convulsiones y muerte. Por lo tanto es importante que la asistencia se obtenga inmediatamente. Los primeros síntomas de alarma de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como diabetes de larga duración, neuropatía diabética. La administración concomitante de medicamentos como los beta-bloqueadores, el cambio en la preparación de insulina o el control intensificado (3 o más inyecciones de insulina diarias) de la diabetes. El empleo de preparados de Insugen®30/70, debe reducir al mínimo la incidencia de efectos asociados con el uso de insulina de origen animal.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico, el paciente puede requerir tomar la insulina y las comidas a diferentes horas.

Hiperglicemia

Una inadecuada dosificación o discontinuación del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede llevar a la hiperglicemia. Usualmente los primeros síntomas de

hiperglicemia se establecen gradualmente, en un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, frecuencia incrementada de micción, náusea, vómito, somnolencia, piel seca enrojecida, boca seca, pérdida de apetito así como olor de acetona en el aliento. En diabetes tipo 1, los eventos de hiperglicemia no tratada eventualmente produce cetoacidosis diabética, el cual potencialmente letal.

Hipoglicemia

La hipoglicemia puede ocurrir si la dosis de insulina es también alta en relación al requerimiento de insulina.

Omisión de una comida o ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglicemia. Después de la estabilización de la glucosa en sangre de los pacientes un ajuste de la dosis debe ser considerada.

Pacientes, quienes el control de glucosa en sangre es mejorado grandemente por ejemplo con la terapia de insulina intensificada, puede experimentar un cambio en sus síntomas usuales de hipoglicemia y deben ser advertidos adecuadamente. Usualmente los síntomas usuales de precaución pueden desaparecer en pacientes con diabetes de largo tiempo.

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes. Enfermedades concomitantes en el riñón, hígado o afectación en la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Transferencia a otro medicamento de insulina:

Transferir a un paciente a otro tipo o marca de insulina debe ser hecho bajo estricta supervisión médica. Cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de efecto rápido, de acción intermedia, de acción prolongada, etc.), origen (animal, análogo de insulina humana), y/o método de fabricación (ADN recombinante versus insulina de fuente animal) puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis. Si se requiere de un ajuste cuando se cambian los pacientes a INSUGEN®-30/70, este puede ocurrir con la primera dosis o durante las primeras varias semanas o meses.

Cuando pacientes son transferidos entre diferentes tipos de insulina los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia pueden cambiar o llegar a ser menos pronunciados que los que experimentan con su insulina previa.

Unos pocos pacientes quienes han experimentado reacciones de hipoglicemia después de transferir de una insulina de fuente animal han reportado que los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia fueron menos pronunciados o diferentes de esas experiencias con su insulina previa.

Reacciones en el sitio de inyección:

Como con algunas terapias de insulina, reacciones en el sitio de inyección pueden ocurrir, incluido dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días a pocas semanas. En raras ocasiones las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la discontinuación de Insugen®-30/70.

Debido al riesgo de precipitación en catéteres de las bombas, el Insugen®- 30/70 no deberá ser usado en bombas de insulina para infusión de insulina subcutánea continua.

Combinación de Insugen®-30/70 con pioglitazona

Casos de falla cardíaca han sido reportados cuando se usa pioglitazona en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo por desarrollo de falla cardíaca. Esto se deberá tener en cuenta si el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Insugen®-30/70- es considerado. Si la combinación es usada, los pacientes deben ser observados para signos y síntomas de falla cardíaca, ganancia de peso y edema. La pioglitazona debe ser discontinuada si ocurre algún síntoma de deterioro cardíaco.

Otros:

Los viales de insulina tienen una tapa de plástico de color codificado, la cual debe ser removida antes de que la insulina pueda ser retirada. El paciente debe ser instruido para que no use el vial si la tapa de plástico esta suelta o hace falta y devolver el vial a la farmacia.

Siempre use una jeringa que esté marcada para insulina 100-U. Si usa otra jeringa que no esté marcada para 100-U puede que la administración de la dosis sea incorrecta y pueden causar niveles de azúcar en sangre altos o bajos. Siempre use una aguja y jeringa nueva cada vez que usted se vaya a aplicar una inyección de Insugen®- 30/70

Insugen®- R contiene metacresol, el cual puede causar reacciones alérgicas

Reacciones adversas:

Como para otros productos de insulina en general, la hipoglicemia es el efecto indeseable que ocurre más frecuentemente. Esto puede ocurrir si la dosis de insulina es más alta en relación a los requerimientos de insulina. La hipoglicemia severa puede llevar a la inconciencia y/o a convulsiones y pueden resultar en impedimento temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. La frecuencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos es listada abajo.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables son presentados en orden decreciente de seriedad.

Efectos adversos reportados no comúnmente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Desordenes del sistema nervioso (Neuropatía periférica): Un rápido aumento en el control de glucosa en sangre puede ser asociado con una condición denominada “Neuropatía dolorosa aguda”, el cual es usualmente reversible.

Retinopatía diabética: Un control glicémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de la progresión de la retinopatía diabética, Sin embargo la intensificación de la terapia de insulina con un aumento abrupto en el control glicémico puede ser asociado con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

Desordenes de la piel y tejidos subcutáneos (Lipodistrofia): Lipodistrofia puede ocurrir en el sitio de inyección como consecuencia de una falla al rotar los sitios de inyección dentro de un área.

Desordenes generales y condiciones en el sitio de administración (reacciones en el sitio de inyección): Las reacciones en el sitio de inyección (enrojecimiento, inflamación, picazón, dolor y hematoma en el sitio de la inyección) pueden ocurrir durante el tratamiento con insulina. La mayoría de las reacciones son transitorias y desaparece durante el tratamiento continuo.

Edema: El edema puede ocurrir sobre el inicio de la terapia de insulina. Estos síntomas son usualmente de naturaleza transitoria.

Desordenes en el sistema inmune: Urticaria, rash.

Efectos adversos reportados muy raramente ($< 1/10.000$)

Desordenes en los ojos (Desordenes de refracción): Las anomalías de refracción pueden ocurrir sobre la iniciación de la terapia de insulina. Estos síntomas son de naturaleza transitoria.

Reacciones anafilácticas: Síntomas de hipersensibilidad generalizada pueden incluir rash de piel generalizado, picazón, sudoración, malestar gastrointestinal y edema angioneurotico, dificultad respiratoria, palpitación, reducción en presión sanguínea y desmayo/perdida de la conciencia. Reacciones de hipersensibilidad generalizada son potencialmente mortales.

Interacciones:

Un número de medicamentos se conocen por interactuar con el metabolismo de la glucosa.

Los médicos deben por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y siempre preguntarles a sus pacientes acerca de que medicamentos están tomando.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina:

Agentes hipoglicemiantes orales (AHO), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), agentes beta- bloqueadores no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, salicilatos, alcohol y esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden incrementar los requerimientos de insulina:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y beta-simpaticomiméticas, hormonas de crecimiento y danazol.

Agente beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglicemia y demorar la recuperación de la hipoglicemia.

Octreotida/lanreotida pueden disminuir o incrementar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar los efectos hipoglucémicos de la insulina.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

La dosificación es individualizada y determinada por el médico de acuerdo a las necesidades del paciente. Una inyección debe ser seguida después de 30 minutos de una comida o un refrigerio que contenga carbohidratos.

El requerimiento de insulina individual está en un rango entre 0.3 y 1.0 UI/Kg/día, El requerimiento individual diario de insulina puede ser alto en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo durante la pubertad o debido a la obesidad) y bajo en pacientes con producción de insulina residual endógena.

En pacientes con diabetes mellitus el control glicémico optimizado retrasa el inicio de las complicaciones diabéticas tardías. El monitoreo de glucosa en sangre cerrado es por lo tanto recomendado.

Ajuste de dosis:

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes.

Falla renal o hepática puede reducir los requerimientos de insulina.

Ajustes de dosis pueden ser necesarios si el paciente cambia su actividad física o su dieta usual.

Ajustes de dosis puede ser necesario cuando los pacientes se transfieren de una preparación de insulina a otra.

Método de administración:

Para uso subcutáneo solamente. Las suspensiones de insulina nunca deben ser administradas intravenosamente.

Insugen®-30/70 es administrada subcutáneamente en la pared abdominal. Si es conveniente, la región glútea o la región deltoide pueden ser usadas.

La inyección subcutánea dentro de la pared abdominal asegura una rápida absorción más que en los otros sitios de inyección.

La inyección en un pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada.

La aguja debe ser mantenida bajo la piel por lo menos 6 segundos para estar seguro que la dosis completa es inyectada. Si aparece sangre después de que la aguja ha sido sacada, presione el sitio de inyección ligeramente con un dedo. Los sitios de inyección deben ser rotados dentro de una región anatómica para evitar lipodistrofia.

Como con todos los medicamentos de insulina, la duración de acción variara de acuerdo a la dosis, sitio de inyección, flujo sanguíneo, temperatura y nivel de actividad física.

Los viales de Insugen®-30/70 son para uso con jeringas de insulina con una correspondientes escala unitaria que está marcada U-100.

Instrucciones para dar al paciente

Antes de inyectar la insulina:

1. Desinfectar el tapón de caucho.
2. Rodar el frasco entre las palmas de las manos hasta que el líquido este uniformemente blanco y turbio. La resuspensión es fácil si la insulina ha alcanzado la temperatura ambiente.
3. Sacar el aire de la jeringa, en la misma cantidad que el volumen de insulina a ser inyectado.
4. Inyectar el aire dentro del vial: empujar la aguja a través del tapón de caucho y presionar el embolo.
5. Voltar bocabajo el vial y la jeringa.
6. Tomar la dosis correcta de insulina en la jeringa
7. Retire la aguja del vial.
8. Asegúrese que no hay aire en la jeringa: apuntar hacia arriba la aguja y expulse el aire.
9. Revise que usted ha tomado la dosis correcta.
10. Inyecte inmediatamente

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 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión febrero de 2015

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 de los productos, con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 100UI de (insulina, humana de origen adn recombinante).30% como inyección de insulina soluble y 70% como inyección de insulina isofano)

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

Está indicado para mejorar el control glicémico en adultos (> 18 años de edad) con diabetes mellitus.

Contraindicaciones:

La insulina está contraindicada durante episodios de hipoglucemia y en pacientes hipersensibles a la insulina o de cualquier otro componente de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Hipoglucemia: la hipoglucemia es uno de los eventos adversos más frecuentes observado con el uso de cualquier insulina, incluyendo la insulina humana, esto puede ocurrir debido a las siguientes causas: el uso de demasiada insulina, comidas perdidas / retrasadas, infecciones o enfermedades recurrentes, realizar ejercicios rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipófisis o tiroides o la progresión de enfermedad renal o hepática también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas, ejercicios rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipófisis o tiroides, o la progresión de enfermedad renal o hepática, también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos

antidepresivos, puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas alcohólicas también puede dar lugar a la hipoglucemia. Los síntomas de la hipoglucemia moderada leve puede ocurrir de forma repentina y de puede incluir: sudoración, mareo, palpitaciones, temblores, hambre, inquietud, sensación de hormigueo en las manos, pies, labios y lengua; mareos, incapacidad para concentrarse, dolor de cabeza, somnolencia, alteraciones del sueño, ansiedad, visión borrosa; discurso coherente; estado de ánimo depresivo; irritabilidad; anormal comportamiento, de movimiento inestable, cambios de personalidad. Los signos de hipoglucemia severa pueden incluir: la desorientación, inconciencia convulsiones y muerte. Por lo tanto es importante que la asistencia se obtenga inmediatamente. Los primeros síntomas de alarma de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como diabetes de larga duración, neuropatía diabética. La administración concomitante de medicamentos como los beta-bloqueadores, el cambio en la preparación de insulina o el control intensificado (3 o más inyecciones de insulina diarias) de la diabetes. El empleo de preparados de Insugen®30/70, debe reducir al mínimo la incidencia de efectos asociados con el uso de insulina de origen animal.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico, el paciente puede requerir tomar la insulina y las comidas a diferentes horas.

Hiperglicemia

Una inadecuada dosificación o discontinuación del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede llevar a la hiperglicemia. Usualmente los primeros síntomas de hiperglicemia se establecen gradualmente, en un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, frecuencia incrementada de micción, náusea, vómito, somnolencia, piel seca enrojecida, boca seca, pérdida de apetito así como olor de acetona en el aliento

En diabetes tipo 1, los eventos de hiperglicemia no tratada eventualmente produce cetoacidosis diabética, el cual potencialmente letal.

Hipoglicemia

La hipoglicemia puede ocurrir si la dosis de insulina es también alta en relación al requerimiento de insulina.

Omisión de una comida o ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglicemia. Después de la estabilización de la glucosa en sangre de los pacientes un ajuste de la dosis debe ser considerada.

Pacientes, quienes el control de glucosa en sangre es mejorado grandemente por ejemplo con la terapia de insulina intensificada, puede experimentar un cambio en sus síntomas usuales de hipoglicemia y deben ser advertidos adecuadamente.

Usualmente los síntomas usuales de precaución pueden desaparecer en pacientes con diabetes de largo tiempo.

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes. Enfermedades concomitantes en el riñón, hígado o afectación en la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Transferencia a otro medicamento de insulina:

Transferir a un paciente a otro tipo o marca de insulina debe ser hecho bajo estricta supervisión médica. Cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de efecto rápido, de acción intermedia, de acción prolongada, etc.), origen (animal, análogo de insulina humana), y/o método de fabricación (ADN recombinante versus insulina de fuente animal) puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis. Si se requiere de un ajuste cuando se cambian los pacientes a INSUGEN®-30/70, este puede ocurrir con la primera dosis o durante las primeras varias semanas o meses.

Cuando pacientes son transferidos entre diferentes tipos de insulina los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia pueden cambiar o llegar a ser menos pronunciados que los que experimentan con su insulina previa.

Unos pocos pacientes quienes han experimentado reacciones de hipoglicemia después de transferir de una insulina de fuente animal han reportado que los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia fueron menos pronunciados o diferentes de esas experiencias con su insulina previa.

Reacciones en el sitio de inyección:

Como con algunas terapias de insulina, reacciones en el sitio de inyección pueden ocurrir, incluido dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días a pocas semanas. En raras ocasiones las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la discontinuación de Insugen®- 30/70.

Debido al riesgo de precipitación en catéteres de las bombas, el Insugen®- 30/70 no deberá ser usado en bombas de insulina para infusión de insulina subcutánea continua.

Combinación de Insugen®-30/70 con pioglitazona

Casos de falla cardíaca han sido reportados cuando se usa pioglitazona en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo por

desarrollo de falla cardiaca. Esto se deberá tener en cuenta si el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Insugen®-30/70- es considerado. Si la combinación es usada, los pacientes deben ser observados para signos y síntomas de falla cardiaca, ganancia de peso y edema. La pioglitazona debe ser descontinuada si ocurre algún síntoma de deterioro cardiaco.

Otros:

Los viales de insulina tienen una tapa de plástico de color codificado, la cual debe ser removida antes de que la insulina pueda ser retirada. El paciente debe ser instruido para que no use el vial si la tapa de plástico esta suelta o hace falta y devolver el vial a la farmacia.

Siempre use una jeringa que esté marcada para insulina 100-U. Si usa otra jeringa que no esté marcada para 100-U puede que la administración de la dosis sea incorrecta y pueden causar niveles de azúcar en sangre altos o bajos. Siempre use una aguja y jeringa nueva cada vez que usted se vaya aplicar una inyección de Insugen®- 30/70

Insugen®- R contiene metacresol, el cual puede causar reacciones alérgicas

Reacciones adversas:

Como para otros productos de insulina en general, la hipoglicemia es el efecto indeseable que ocurre más frecuentemente. Esto puede ocurrir si la dosis de insulina es más alta en relación a los requerimientos de insulina. La hipoglicemia severa puede llevar a la inconciencia y/o a convulsiones y pueden resultar en impedimento temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. La frecuencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos es listada abajo.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables son presentados en orden decreciente de seriedad.

Efectos adversos reportados no comúnmente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Desordenes del sistema nervioso (Neuropatía periférica): Un rápido aumento en el control de glucosa en sangre puede ser asociado con una condición denominada “Neuropatía dolorosa aguda”, el cual es usualmente reversible.

Retinopatía diabética: Un control glicémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de la progresión de la retinopatía diabética, Sin embargo la intensificación de la terapia de insulina con un aumento abrupto en el control glicémico puede ser asociado con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

Desordenes de la piel y tejidos subcutáneos (Lipodistrofia): Lipodistrofia puede ocurrir en el sitio de inyección como consecuencia de una falla al rotar los sitios de inyección dentro de un área.

Desordenes generales y condiciones en el sitio de administración (reacciones en el sitio de inyección): Las reacciones en el sitio de inyección (enrojecimiento, inflamación, picazón, dolor y hematoma en el sitio de la inyección) pueden ocurrir durante el tratamiento con insulina. La mayoría de las reacciones son transitorias y desaparece durante el tratamiento continuo.

Edema: El edema puede ocurrir sobre el inicio de la terapia de insulina. Estos síntomas son usualmente de naturaleza transitoria.

Desordenes en el sistema inmune: Urticaria, rash.

Efectos adversos reportados muy raramente (<1/10.000)

Desordenes en los ojos (Desordenes de refracción): Las anomalías de refracción pueden ocurrir sobre la iniciación de la terapia de insulina. Estos síntomas son de naturaleza transitoria.

Reacciones anafilácticas: Síntomas de hipersensibilidad generalizada pueden incluir rash de piel generalizado, picazón, sudoración, malestar gastrointestinal y edema angioneurotico, dificultad respiratoria, palpitación, reducción en presión sanguínea y desmayo/perdida de la conciencia. Reacciones de hipersensibilidad generalizada son potencialmente mortales.

Interacciones:

Un número de medicamentos se conocen por interactuar con el metabolismo de la glucosa.

Los médicos deben por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y siempre preguntarles a sus pacientes acerca de que medicamentos están tomando.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina:

Agentes hipoglicemiantes orales (AHO), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), agentes beta- bloqueadores no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, salicilatos, alcohol y esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden incrementar los requerimientos de insulina:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y beta-simpaticomiméticas, hormonas de crecimiento y danazol.

Agente beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglicemia y demorar la recuperación de la hipoglicemia.

Octreotida/lanreotida pueden disminuir o incrementar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar los efectos hipoglucémicos de la insulina.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

La dosificación es individualizada y determinada por el médico de acuerdo a las necesidades del paciente. Una inyección debe ser seguida después de 30 minutos de una comida o un refrigerio que contenga carbohidratos.

El requerimiento de insulina individual está en un rango entre 0.3 y 1.0 UI/Kg/día, El requerimiento individual diario de insulina puede ser alto en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo durante la pubertad o debido a la obesidad) y bajo en pacientes con producción de insulina residual endógena.

En pacientes con diabetes mellitus el control glicémico optimizado retrasa el inicio de las complicaciones diabéticas tardías. El monitoreo de glucosa en sangre cerrado es por lo tanto recomendado.

Ajuste de dosis:

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes.

Falla renal o hepática puede reducir los requerimientos de insulina.

Ajustes de dosis pueden ser necesarios si el paciente cambia su actividad física o su dieta usual.

Ajustes de dosis puede ser necesario cuando los pacientes se transfieren de una preparación de insulina a otra.

Método de administración:

Para uso subcutáneo solamente. Las suspensiones de insulina nunca deben ser administradas intravenosamente.

Insugen®-30/70 es administrada subcutáneamente en la pared abdominal. Si es conveniente, la región glútea o la región deltoide pueden ser usadas.

La inyección subcutánea dentro de la pared abdominal asegura una rápida absorción más que en los otros sitios de inyección.

La inyección en un pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada.

La aguja debe ser mantenida bajo la piel por lo menos 6 segundos para estar seguro que la dosis completa es inyectada. Si aparece sangre después de que la aguja ha sido sacada, presione el sitio de inyección ligeramente con un dedo. Los sitios de inyección deben ser rotados dentro de una región anatómica para evitar lipodistrofia.

Como con todos los medicamentos de insulina, la duración de acción variara de acuerdo a la dosis, sitio de inyección, flujo sanguíneo, temperatura y nivel de actividad física.

Los viales de Insugen®-30/70 son para uso con jeringas de insulina con una correspondientes escala unitaria que está marcada U-100.

Instrucciones para dar al paciente

Antes de inyectar la insulina:

1. Desinfectar el tapón de caucho.
2. Rodar el frasco entre las palmas de las manos hasta que el líquido este uniformemente blanco y turbio. La resuspensión es fácil si la insulina ha alcanzado la temperatura ambiente.
3. Sacar el aire de la jeringa, en la misma cantidad que el volumen de insulina a ser inyectado.
4. Inyectar el aire dentro del vial: empujar la aguja a través del tapón de caucho y presionar el embolo.
5. Voltar bocabajo el vial y la jeringa.
6. Tomar la dosis correcta de insulina en la jeringa
7. Retire la aguja del vial.
8. Asegúrese que no hay aire en la jeringa: apuntar hacia arriba la aguja y expulse el aire.
9. Revise que usted ha tomado la dosis correcta.
10. Inyecte inmediatamente

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión febrero de 2015 para el producto de la referencia.

3.1.3.5 DENG VAXIA

Expediente : 20117422
 Radicado : 2016146110
 Fecha : 14/10/2016
 Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Cada dosis de 0.5mL contiene:

Virus CYD del dengue, serotipo 1*4,50-6,0 log10 DICC50/dosis**

Virus CYD del dengue, serotipo 2*4,50-6,0 log10 DICC50/dosis**

Virus CYD del dengue, serotipo 3*4,50-6,0 log10 DICC50/dosis**

Virus CYD del dengue, serotipo 4*4,50-6,0 log10 DICC50/dosis**

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

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

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para suspensión inyectable

Presentaciones:

Presentación monodosis

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

Presentaciones multidosis

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

Indicaciones: Dengvaxia® está indicada para prevenir el dengue causado por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue en personas de 9 a 45 años que viven en áreas endémicas.

Contraindicaciones:

No debe recibir Dengvaxia® si usted o su hijo:

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

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

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

Precauciones y advertencias:

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

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

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

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

Niños

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

Reacciones adversas:

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

Reacciones alérgicas graves (serias)

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

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

o erupción con comezón (urticaria)

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

Vía de administración:

Por debajo de la piel (vía subcutánea) en el brazo.

Dosificación y Grupo Etario:

Usted o su hijo recibirán 3 inyecciones de 0,5 mL cada una a intervalos de 6 meses. La primera inyección se aplicará en la fecha elegida o programada; la segunda inyección se aplicará 6 meses después de la primera, y la tercera, 6 meses después de la segunda. DENGVAxia® se administra a adultos, adolescentes y niños de 9 a 45 años que viven en áreas endémicas.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, ratifica lo conceptuado mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.1.14., dado que no existen elementos nuevos que contradigan las planteamientos allí dados, principalmente si se tienen en cuenta las últimas recomendaciones dadas por la OMS (informe 30, 2016, 91, 349-364 publicado el 29 de Julio de 2016)

3.1.3.6 OFTINAL

Expediente : 20106504

Radicado : 2016029193 / 2016144052
Fecha : 12/10/2016
Interesado : Laboratorio Lafrancol S.A.S
Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada vial contiene 0.23 mL de la solución, equivalentes a 2.3 mg de ranibizumab (10 mg / mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección intravitrea

Indicaciones:

- Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD).
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVCR) de tipo no isquémico.
- Tratamiento de la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes conocidos o sospechados de alergia a Ranibizumab, o a cualquier otro componente de la formulación. También está contraindicado en pacientes con diagnóstico confirmado o presuntivo de infecciones oculares o perioculares. Tampoco se debe usar en pacientes con inflamación ocular activa.

Precauciones y advertencias:

- Antes de la administración de Oftinal se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.
- Las inyecciones intravitreas se han asociado con endoofalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Por ello se deben emplear adecuadamente las técnicas asépticas de inyección. Siempre se debe vigilar al paciente tratado con Oftinal, durante la semana posterior al tratamiento, con el fin de instaurar un manejo adecuado y oportuno en caso de infección. Igualmente, se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoofalmitis o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.
- Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular, durante los primeros sesenta (60) minutos después de aplicado el tratamiento con Ranibizumab. También se han descrito aumentos sostenidos de la presión intraocular. Por estas razones siempre se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y en los casos en que proceda, se administre el tratamiento pertinente.

- Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La frecuencia de accidentes cerebrovasculares ha sido numéricamente superior entre los pacientes que han sido tratados con 0.5 mg de Ranibizumab, en comparación con aquellos que han recibido dosificaciones de 0.3 mg del mismo principio activo o en los controles, pero con valores cuyas diferencias no han sido significativas. En los pacientes con factores de riesgo para desarrollar un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Oftinal es adecuado y si los beneficios previstos justifican los riesgos.
- Oftinal no se debe administrar en forma concomitante con otros medicamentos clasificados como Anti-VEGF.
- El tratamiento bilateral con Ranibizumab, incluyendo aquel que se hace en el mismo día, hasta la fecha no ha demostrado que se asocie a un incremento en la incidencia de reacciones adversas sistémicas.
- Oftinal es un medicamento biotecnológico, es decir una proteína con actividad terapéutica. Como todas las proteínas terapéuticas, Oftinal tiene capacidad inmunogénica. Dado que en sujetos con EMD existe un potencial para una exposición sistémica incrementada, no puede excluirse un mayor riesgo para desarrollar hipersensibilidad en esta población de pacientes. También se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con infecciones sistémicas activas.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con trastornos oculares concurrentes, tales como desprendimiento de la retina o agujeros maculares.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, por las características farmacológicas de Ranibizumab, este tipo de población no requiere ninguna consideración especial durante el tiempo de tratamiento.
- Pacientes con edad avanzada o insuficiencia renal, no requieren ningún tipo de ajuste de la dosis de Ranibizumab.
- Hasta la fecha no se ha establecido la eficacia y seguridad de Ranibizumab en población infantil y adolescente menor de 18 años.
- Hasta la fecha, la experiencia de tratamiento con Ranibizumab de pacientes con episodios anteriores de OVR, así como la derivada del manejo de la ORVR y la OCVR de tipo isquémico es limitada. No se recomienda el tratamiento con Oftinal en pacientes con OVR que presenten signos clínicos de pérdida isquémica e irreversible de la función visual.
- Oftinal no debe usarse en el embarazo, a menos que según el criterio médico, los beneficios potenciales superen ampliamente los riesgos inherentes al tratamiento y

los potenciales para el feto. A la fecha no existe evidencia del efecto que puede tener la exposición a Ranibizumab durante el embarazo. Los estudios en modelos animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el desarrollo del embrión o el feto. En aquellas mujeres que deseen quedar en embarazo y hayan recibido tratamiento con Oftinal, se recomienda un intervalo no menor a tres meses, entre la última dosis de Oftinal y el inicio de la búsqueda de concepción. Se recomienda que las mujeres en edad fértil usen un método anticonceptivo eficaz, durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.

- Hasta la fecha no existen datos acerca de la excreción de Ranibizumab en la leche materna. No se recomienda el uso de Oftinal durante la lactancia.
- Después del tratamiento con Ranibizumab, los pacientes pueden presentar trastornos visuales transitorios que sin embargo, pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No se recomienda el reinicio de este tipo de actividades, mientras los trastornos visuales transitorios secundarios al medicamento se hallen presentes.
- El tratamiento con Oftinal deberá aplazarse y no reanudarse antes del siguiente tratamiento programado, si se llegase a presentar cualesquiera de las siguientes condiciones: a) Una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual; b) una presión intraocular de ≥ 30 mmHg; c) una rotura retiniana; d) una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fóvea o si el tamaño de la hemorragia es $\geq 50\%$ del área total de la lesión; e) cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.
- El tratamiento con Oftinal deberá interrumpirse en pacientes con desprendimiento regmatógeno de la retina o agujeros maculares estadio 3 o 4.

Reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas que se pueden presentar tras la administración de Ranibizumab han estado relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea, siendo las más frecuentemente reportadas el dolor ocular, hiperemia ocular, aumento de la presión intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, presencia de partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, la irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, la blefaritis, el ojo seco y prurito ocular.

Otras reacciones adversas no oculares que eventualmente se pueden observar en forma frecuente son cefalea, nasofaringitis y artralgia.

De acuerdo a la frecuencia, el siguiente es el listado de reacciones adversas que se pueden asociar al uso de Ranibizumab:

- a. Muy frecuentes ($> 1/10$): Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, trastorno visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo,

hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, sequedad ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, aumento de la presión intraocular, nasofaringitis, cefalea y artralgias.

b. Frecuentes ($> 1/100 < 1/10$): Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, descenso de la agudeza visual, hemorragias vítreas, trastornos del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la capsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el punto de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsias, fotofobia, molestias oculares, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival, accidente cerebrovascular, infección urinaria, anemia, ansiedad, tos, náuseas y reacciones de hipersensibilidad manifestadas por erupción o eritema cutáneos, prurito o urticaria.

Poco frecuentes ($> 1/1000 < 1/100$): Ceguera, endooftalmítis, hipopión, hipema, queratopatía, sinequias iridianas, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor o irritación en el punto de inyección, sensación anormal en el ojo e irritación palpebral

Interacciones:

A la fecha, no existen datos acerca de la interacción farmacológica de Ranibizumab con otros medicamentos.

En ensayos clínicos con pacientes con Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Ranibizumab se ha utilizado como tratamiento concomitante a terapia fotodinámica con Verteporfina.

Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.

Vía de administración: Solución para inyección intravítrea

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

El vial de Oftinal es para un único uso. La dosis recomendada de Oftinal es de 0.5 mg, equivalentes a 0.05 mL de la solución, administrados como una única inyección intravítrea. El intervalo entre dosificaciones subsecuentes no debe ser menor a cuatro (4)

semanas.

La posología recomendada de Oftinal según la indicación terapéutica es la siguiente:

1. Disfunción visual debida a Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Edema macular diabético (EMD) y/o Edema macular secundario a Oclusión de la vena central de la Retina (OVCR)

- La agudeza visual del paciente, se debe evaluar periódicamente con una frecuencia mensual.
- El tratamiento con Oftinal se administra una (1) vez al mes; el tratamiento se debe mantener hasta que el paciente alcance su máxima agudeza visual; la máxima agudeza visual será confirmada mediante la obtención de un valor estable en tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas que se hayan realizado durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.
- En pacientes que ya hubieran alcanzado su máxima agudeza visual, el tratamiento con Oftinal se deberá reiniciar con periodicidad mensual, si se comprueba pérdida de la agudeza visual; este nuevo esquema de manejo se debe mantener, hasta confirmar la estabilidad de los valores de la agudeza visual, durante tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas.
- Terapia combinada con fotocoagulación con láser: Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.
- Tratamiento combinado con Terapia fotodinámica con Verteporfina: Ranibizumab se ha utilizado junto con Verteporfina en ensayos clínicos controlados para el manejo de la Degeneración macular asociada a la edad, sin que se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento conjunto, en comparación con Ranibizumab administrado como monoterapia.

2. Disfunción visual debida a neovascularización coroidea secundaria a Miopía patológica

- La frecuencia y periodicidad del tratamiento, será determinada por el médico tratante de acuerdo al cuadro clínico del paciente.
- El tratamiento con Oftinal se debe iniciar con una sola inyección. El tratamiento se prolongará, si se evidencian signos de actividad de la enfermedad durante el tiempo de seguimiento.

Grupo etario:

Hombres y mujeres mayores de 18 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 Auto No. 2016009786 emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.3.17 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado allega plan de gestión de riesgos, el cual la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario dentro de la evaluación farmacológica de este producto, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación. Teniendo en cuenta lo anterior aplaza la emisión de este concepto hasta tanto se remita lo solicitado.

3.1.3.7 HEPATECT®CP X 2 mL (INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERIMUNE CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B)

Expediente : 19966283
 Radicado : 2016067320 / 2016145726
 Fecha : 14/10/2016
 Interesado : Amarey Nova Medical S.A.
 Fabricante : Biotest Pharma GmbH

Composición: 1 mL de solución contiene 50 mg de proteína de plasma humano de la cual inmunoglobulina G es por lo menos 96 %, Anticuerpos HBs50 UI

Forma farmacéutica: Solución para administración intravenosa

Indicaciones: Profilaxis contra la hepatitis B en adultos y niños mayores a 2 años de edad cuando no han sido vacunados contra la hepatitis B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas especialmente en los casos excepcionales de deficiencia de IgA, cuando el paciente tiene anticuerpos contra la inmunoglobulina A (IgA) el tratamiento con este medicamento en la profilaxis contra la hepatitis B no está indicado si la persona en riesgo ha sido vacunado con el esquema completo contra la hepatitis B y su respuesta inmune ha sido adecuada.

Precauciones y advertencias:

Se han asociado complicaciones tromboembólicas con el uso de IgIV normal. Por lo tanto,

se recomienda tener precaución especialmente en el caso de pacientes con factores de riesgo trombóticos.

Los niveles de anticuerpos anti-HBs deben ser monitoreados en forma regular en los sueros de los pacientes.

Algunas reacciones adversas severas al medicamento pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada en “4.2 Método de administración” debe seguirse de acuerdo a las instrucciones. Los pacientes deben ser monitoreados y observados cuidadosamente para detectar cualquier síntoma a lo largo de todo el período de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir con mayor frecuencia

- En el caso de una tasa de infusión alta,
- En pacientes con hipo o agamaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.

Las reacciones alérgicas específicas son raras.

Hepatect CP contiene IgA. Los individuos con deficiencia en IgA tienen el potencial de desarrollar anticuerpos IgA y pueden presentar reacciones anafilácticas después de la administración de componentes sanguíneos que contengan IgA. El médico debe por lo tanto sopesar el beneficio del tratamiento con Hepatect CP contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.

Excepcionalmente, la inmunoglobulina humana contra la hepatitis B puede inducir a una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que han tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina humana.

Cualquier sospecha de reacciones tipo alérgica o anafiláctica requiere de la discontinuación inmediata de la administración. En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico estándar para choque.

Embarazo:

No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso durante el embarazo humano mediante estudios clínicos controlados y por lo tanto se debe administrar con precaución a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia. Se ha demostrado que la inmunoglobulina G intravenosa atraviesa la placenta, incrementando en el tercer trimestre. La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no se deben esperar efectos dañinos en el curso del embarazo, ni en el feto ni en el neonato.

Lactancia:

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al

neonato de patógenos que tienen un portal de entrada en la mucosa.

Fertilidad:

La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no se deben esperar efectos dañinos sobre la fertilidad.

Reacciones adversas:

No existen datos sólidos de estudios clínicos acerca de la frecuencia de efectos indeseables. Los siguientes efectos indeseables han sido reportados según la siguiente frecuencia:

Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$); Poco común ($\geq 1/1,000$ a $\leq 1/100$); Raro ($\geq 1/10,000$ a $\leq 1/1,000$); Muy raro ($\leq 1/10,000$); Desconocido (no se puede estimar según datos disponibles)

Clase de Órgano del Sistema Estándar MedDRA	Efectos Indeseables	Frecuencia
Desórdenes del sistema inmune	Hipersensibilidad	Raro
	Choque anafiláctico	Muy raro
Desórdenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Raro
Desórdenes cardíacos	Taquicardia	Raro
Desórdenes vasculares	Hipotensión	Raro
Desórdenes gastrointestinales	Náusea, vómito	Raro
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción de la piel, eritema, picazón, prurito	Raro
Desórdenes musculoesqueléticos, del tejido conectivo y huesos	Artralgia	Muy raro
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, malestar, escalofrío	Raro

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulinas puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmune a vacunas de virus vivos atenuados tales como rubeola, paperas, sarampión y varicela por un período de hasta 3 meses. Luego de la administración de este producto, debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

La inmunoglobulina humana contra hepatitis B debe ser administrada tres a cuatro semanas después de la vacunación con una vacuna viva atenuada; en el caso en el que la administración de inmunoglobulina humana contra la hepatitis B sea esencial dentro de las tres a cuatro semanas después de la vacunación, la revacunación debe llevarse a cabo tres meses después de la administración de la inmunoglobulina humana contra la hepatitis B.

Dosificación y Grupo Etario:

Prevención de la reinfección de hepatitis B después del trasplante de hígado en falla hepática inducida por hepatitis B:

En adultos:

10 000 UI el día del trasplante, luego en el perioperatorio 2000-10000 UI (40-200 ml)/día durante 7 días, y según sea necesario para mantener los niveles de anticuerpos por encima de 100-150 UI/l en pacientes HBV-DNA negativos y por encima de 500 UI/l en pacientes HBV-DNA positivos.

En niños:

La posología debe ser ajustada de acuerdo al área de superficie corporal, con base en 10 000 UI/1.73 m².

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:

- Prevención de la hepatitis B en el caso de una exposición accidental en sujetos no inmunizados:

Por lo menos 500 UI (10 ml), dependiendo de la intensidad de la exposición, lo más pronto posible después de la exposición, y preferiblemente dentro de 24 - 72 horas.

- Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes hemodializados:

8-12 UI (0.16-0.24 ml)/kg con un máximo de 500 UI (10 ml), cada 2 meses hasta la seroconversión después de la vacunación.

- Prevención de la hepatitis B en el recién nacido, de una madre portadora del virus de la hepatitis B, al nacer o lo más pronto posible después del nacimiento: 30-100 UI (0.6-2 ml)/kg. La administración de la inmunoglobulina de la hepatitis B puede repetirse hasta la

seroconversión después de la vacunación.

En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B es altamente recomendada. La primera dosis de la vacuna puede ser inyectada el mismo día que la inmunoglobulina humana de la hepatitis B, pero en diferentes sitios.

En los sujetos que no demostraron una respuesta inmune (no se encontraron anticuerpos medibles contra la hepatitis B) después de la vacunación, y para quienes la prevención continua es necesaria, se puede considerar la administración de 500 UI (10 ml) para adultos y 8 IU (0.16 ml)/kg para niños cada 2 meses; se considera que un título protector mínimo de anticuerpos es de 10 mUI/mL.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009838 emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.3.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto allegado mediante radicado 2016067320

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.3.6., 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 de los productos, con la siguiente información:

Indicaciones: Profilaxis contra la hepatitis B en adultos y niños mayores a 2 años de edad cuando no han sido vacunados contra la hepatitis B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas especialmente en los casos excepcionales de deficiencia de IgA, cuando el paciente tiene anticuerpos contra la inmunoglobulina A (IgA) el tratamiento con este medicamento en la profilaxis contra la hepatitis B no está indicado si la persona en riesgo ha sido vacunado con el esquema completo contra la hepatitis B y su respuesta inmune ha sido adecuada.

Precauciones y advertencias:

Se han asociado complicaciones tromboembólicas con el uso de IgIV normal. Por lo tanto, se recomienda tener precaución especialmente en el caso de pacientes con factores de riesgo trombóticos.

Los niveles de anticuerpos anti-HBs deben ser monitoreados en forma regular en los sueros de los pacientes.

Algunas reacciones adversas severas al medicamento pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada en “4.2 Método de administración” debe seguirse de acuerdo a las instrucciones. Los pacientes deben ser monitoreados y observados cuidadosamente para detectar cualquier síntoma a lo largo de todo el período de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir con mayor frecuencia

- En el caso de una tasa de infusión alta,
- En pacientes con hipo o agamaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.

Las reacciones alérgicas específicas son raras.

Hepatect CP contiene IgA. Los individuos con deficiencia en IgA tienen el potencial de desarrollar anticuerpos IgA y pueden presentar reacciones anafilácticas después de la administración de componentes sanguíneos que contengan IgA. El médico debe por lo tanto sopesar el beneficio del tratamiento con Hepatect CP contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.

Excepcionalmente, la inmunoglobulina humana contra la hepatitis B puede inducir a una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que han tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina humana.

Cualquier sospecha de reacciones tipo alérgica o anafiláctica requiere de la discontinuación inmediata de la administración. En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico estándar para choque.

Embarazo:

No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso durante el embarazo humano mediante estudios clínicos controlados y por lo tanto se debe administrar con precaución a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia. Se ha demostrado que la inmunoglobulina G intravenosa atraviesa la placenta, incrementando en el tercer trimestre. La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no se deben esperar efectos dañinos en el curso del embarazo, ni en el feto ni en el neonato.

Lactancia:

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos que tienen un portal de entrada en la mucosa.

Fertilidad:

La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no se deben esperar efectos dañinos sobre la fertilidad.

Reacciones adversas:

No existen datos sólidos de estudios clínicos acerca de la frecuencia de efectos indeseables. Los siguientes efectos indeseables han sido reportados según la siguiente frecuencia:

Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$); Poco común ($\geq 1/1,000$ a $\leq 1/100$); Raro ($\geq 1/10,000$ a $\leq 1/1,000$); Muy raro ($\leq 1/10,000$); Desconocido (no se puede estimar según datos disponibles)

Clase de Órgano del Sistema Estándar MedDRA	Efectos Indeseables	Frecuencia
Desórdenes del sistema inmune	Hipersensibilidad	Raro
	Choque	Muy raro
Desórdenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Raro
Desórdenes cardíacos	Taquicardia	Raro
Desórdenes vasculares	Hipotensión	Raro
Desórdenes gastrointestinales	Náusea, vómito	Raro
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción de la piel, eritema, picazón, prurito	Raro
Desórdenes musculoesqueléticos, del tejido conectivo y huesos	Artralgia	Muy raro
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, malestar, escalofrío	Raro

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulinas puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmune a vacunas de virus vivos atenuados tales como rubeola, paperas, sarampión y varicela por un período de hasta 3 meses. Luego de la administración de este producto, debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

La inmunoglobulina humana contra hepatitis B debe ser administrada tres a cuatro semanas después de la vacunación con una vacuna viva atenuada; en el caso en el que la administración de inmunoglobulina humana contra la hepatitis B sea esencial dentro de las tres a cuatro semanas después de la vacunación, la revacunación debe llevarse a cabo tres meses después de la administración de la inmunoglobulina humana contra la hepatitis B.

Dosificación y Grupo Etario:

Prevención de la reinfección de hepatitis B después del trasplante de hígado en falla hepática inducida por hepatitis B:

En adultos:

10 000 UI el día del trasplante, luego en el perioperatorio 2000-10000 UI (40-200 ml)/día durante 7 días, y según sea necesario para mantener los niveles de anticuerpos por encima de 100-150 UI/l en pacientes HBV-DNA negativos y por encima de 500 UI/l en pacientes HBV-DNA positivos.

En niños:

La posología debe ser ajustada de acuerdo al área de superficie corporal, con base en 10 000 UI/1.73 m².

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:

- Prevención de la hepatitis B en el caso de una exposición accidental en sujetos no inmunizados:

Por lo menos 500 UI (10 ml), dependiendo de la intensidad de la exposición, lo más pronto posible después de la exposición, y preferiblemente dentro de 24 - 72 horas.

- Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes hemodializados:

8-12 UI (0.16-0.24 ml)/kg con un máximo de 500 UI (10 ml), cada 2 meses hasta la seroconversión después de la vacunación.

- **Prevención de la hepatitis B en el recién nacido, de una madre portadora del virus de la hepatitis B, al nacer o lo más pronto posible después del nacimiento: 30-100 UI (0.6-2 ml)/kg. La administración de la inmunoglobulina de la hepatitis B puede repetirse hasta la seroconversión después de la vacunación.**

En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B es altamente recomendada. La primera dosis de la vacuna puede ser inyectada el mismo día que la inmunoglobulina humana de la hepatitis B, pero en diferentes sitios.

En los sujetos que no demostraron una respuesta inmune (no se encontraron anticuerpos medibles contra la hepatitis B) después de la vacunación, y para quienes la prevención continua es necesaria, se puede considerar la administración de 500 UI (10 ml) para adultos y 8 IU (0.16 ml)/kg para niños cada 2 meses; se considera que un título protector mínimo de anticuerpos es de 10 mUI/mL.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional

Adicionalmente, recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2016067320 para el producto de la referencia.

3.1.3.8 SUMIMED HEPAMAX-S®

Expediente : 20029707
 Radicado : 2015113678 / 2016142017
 Fecha : 07/10/2016
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
 Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición: Cada mililitro de este producto contiene:

Heparina sódica 5.000 U.I.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia anticoagulante; Fibrinolítico; Profilaxis de tromboembolismo postoperatorio, como anticoagulante en transfusiones de sangre, circulación extracorpórea, procedimientos de diálisis y muestra de sangre para laboratorio clínico.

La alopecia que puede surgir después del tratamiento con heparina es espontáneamente reversible.

La plaquetopenia observada luego de la primera dosis de heparina, generalmente es secundaria al vehículo de heparina, y no requiere de ninguna conducta especial. El único cuidado mayor es en aquellos pacientes que tuvieron exposición previa a heparina en los últimos tres meses y pueden estar desarrollando un cuadro de trombocitopenia inducida por la heparina luego del inicio del tratamiento.

Los pacientes que desarrollan plaquetopenia entre 5 y 7 días después del inicio del tratamiento, la misma debe ser inmediatamente interrumpida

Después de tratamientos con heparina por períodos superiores a seis meses, con dosis mayores de 20.000 UI por día, puede ser observada osteoporosis.

Interacciones:

Las sustancias más adecuadas para preparar una solución de infusión son: Glucosa al 5% y al 10%, Levulosa al 10%, cloruro de sodio al 0.9% , cloruro de sodio al 0.9% + glucosa al 5% y solución de Ringer. No mezclar la heparina sódica con otras sustancias medicamentosas.

Se deben tomar precauciones especiales cuando se administran concomitantemente otros antiinflamatorios no esteroideos o medicamentos que afecten la coagulación y agregación plaquetaria, como por ejemplo la ticlopidina.

Dosificación y Grupo Etario:

La posología de heparina sódica debe ser ajustada a las circunstancias especiales de cada caso (tipo y evolución de patología, peso corporal y edad del paciente, efectos secundarios, etc.)

Es necesaria atención especial y dosificación, pues con una posología demasiado baja el proceso trombótico puede continuar y progresar con el riesgo de una embolia mortal. La posología debe ser establecida en base a los resultados del tiempo de tromboplastina parcial activado, que permite determinar dosis de la próxima administración.

La administración intravenosa preferiblemente debe ser hecha con bomba de infusión, evitando grandes variaciones durante los intervalos de la administración. La experiencia clínica demostró que la posología de heparina puede variar, según las indicaciones. En pacientes con insuficiencia renal, hepática o de coagulación, el tratamiento con heparina sódica debe ser instaurado ajustándose según el clearance de creatinina y por el tiempo de tromboplastina parcial activado.

Vía de Administración: IV: Intravenosa, SC: 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. 2016009049 emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.10, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.10., por cuanto no presento información adecuada sobre aspectos de inmunogenicidad del producto en específico, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

3.1.3.9 FEVENY® ESTROGENOS CONJUGADOS 0,3 mg

Expediente : 20011415
 Radicado : 2016041291 / 2016137620
 Fecha : 30/09/2016
 Interesado : BCN Medical S.A.
 Fabricante : Xinjiang Nuziline Biopharmaceutical. CO. LTD. China

Composición: Cada tableta recubierta contiene estrógenos conjugados 0,3 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Suplencia estrogenica

Contraindicaciones: Embarazo, pacientes con historia familiar o personal de cáncer de mama o del tracto genital, desórdenes tromboembólicos, daño hepático, sangrado vaginal no diagnosticado. Adminístrese con precaución a pacientes epilépticos, con falla cardíaca o renal, porfiria o diabetes.

Precauciones y advertencias: No reporta

Reacciones adversas: El riesgo de cualquier efecto adverso serio es mínimo para mujeres que emplean bajas dosis de estrógenos. El riesgo de proliferación endometrial debe ser considerado con el uso de estrógenos vaginales, con o sin efectos sistémicos. La terapia

con estrógenos y estrógenos /progestina ha sido asociada con un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares tales como infarto de miocardio y evento cerebrovascular como trombosis y embolismo pulmonar. Si se sospecha alguno de estos efectos la terapia debe ser suspendida inmediatamente.

Otros efectos adversos que se pueden presentar son los siguientes; dolor o inflamación de los senos, dolor de cabeza, náuseas, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, sangrado o manchado uterino (inusual o inesperado), discomfort vaginal, dolor o ulceración debida a objetos extraños, dolor abdominal o lumbar y leucorrea (descarga vaginal clara).

Dosificación y Grupo Etario:

- Mujeres postmenopáusicas con uretritis atrófica que presentan disuria, frecuencia urinaria, urgencia urinaria o incontinencia urinaria.
- Mujeres postmenopáusicas con síntomas de vaginitis atrófica debida a deficiencia de estrógenos
- Mujeres con atrofia vulvar sintomática debida a la deficiencia de estrógenos conjugados.

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. 2016009114 emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.3.3., con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.3.3., 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 de los productos, con la siguiente información:

Indicaciones: Suplencia estrogenica

Contraindicaciones: Embarazo, pacientes con historia familiar o personal de cáncer de mama o del tracto genital, desórdenes tromboembólicos, daño hepático,

sangrado vaginal no diagnosticado. Adminístrese con precaución a pacientes epilépticos, con falla cardíaca o renal, porfiria o diabetes.

Precauciones y advertencias: No reporta

Reacciones adversas: El riesgo de cualquier efecto adverso serio es mínimo para mujeres que emplean bajas dosis de estrógenos. El riesgo de proliferación endometrial debe ser considerado con el uso de estrógenos vaginales, con o sin efectos sistémicos. La terapia con estrógenos y estrógenos /progestina ha sido asociada con un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares tales como infarto de miocardio y evento cerebrovascular como trombosis y embolismo pulmonar. Si se sospecha alguno de estos efectos la terapia debe ser suspendida inmediatamente.

Otros efectos adversos que se pueden presentar son los siguientes; dolor o inflamación de los senos, dolor de cabeza, náuseas, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, sangrado o manchado uterino (inusual o inesperado), discomfort vaginal, dolor o ulceración debida a objetos extraños, dolor abdominal o lumbar y leucorrea (descarga vaginal clara).

Dosificación y Grupo Etario:

- Mujeres postmenopáusicas con uretritis atrófica que presentan disuria, frecuencia urinaria, urgencia urinaria o incontinencia urinaria.
- Mujeres postmenopáusicas con síntomas de vaginitis atrófica debida a deficiencia de estrógenos
- Mujeres con atrofia vulvar sintomática debida a la deficiencia de estrógenos conjugados.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

3.1.3.10 INMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI D (RHO) 250 µg INMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI - D (RHO) - 300 µg

Expediente : 19970582
Radicado : 2016145186
Fecha : 13/10/2016
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S.

Composición:

Cada 2mL contiene 250mcg de Inmunoglobulina Humana Anti-D (RH0)
Cada 2mL contiene 300mcg de Inmunoglobulina Humana Anti-D (RH0)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: En la profilaxis de la inmunización del factor rh0 (d). Madres RH negativas inmediatamente después del parto, en el post aborto y en las interrupciones entre las 6 u 8 semanas de embarazo. Embarazadas RH negativas que corren el riesgo de recibir sangre fetal por diferentes patologías o maniobras obstétricas (amenazas de aborto, sangrado durante el embarazo, placenta previa, amniocentesis, entre otros). Personas de sexo femenino RH negativo que reciban equivocadamente transfusiones RH positivo.

Contraindicaciones: No administrar a pacientes RH positivos. No administrar por vía intravenosa ya que puede ocasionar una reacción anafiláctica grave.

Precauciones y advertencias: No debe administrarse por vía intravenosa (IV). No contiene agentes preservantes.

La inmunoglobulina humana puede interferir en la eficacia de las vacunas de virus vivos (sarampión, rubeola, paperas, entre otras).

Después del parto, la Inmunoglobulina Anti D se administra a la madre, pero no al neonato.

La Inmunoglobulina Anti D no debe usarse en pacientes Rh(D) positivos, ni en individuos ya inmunizados contra el antígeno Rh(D).

Reacciones adversas:

Han sido descritos con la Inmunoglobulina Humana Anti D (Rho) los siguientes efectos adversos:

Ocasionalmente puede producir dolor y sensibilidad en el sitio de la inyección, fiebre o malestar. Con poca frecuencia se han reportado náuseas, hipotensión y reacciones alérgicas o anafilácticas.

Interacciones:

La inmunización activa con vacunas de virus vivos (por ejemplo: sarampión o rubéola), deben ser pospuestas hasta 3 meses después de la última administración de inmunoglobulinas, ya que pueden interferir en la eficacia de la vacuna.

Vía de administración:
Intramuscular

Dosificación y Grupo Etario:

Profilaxis prenatal: dosis única de 300 µg entre las 28 - 30 semanas de gestación.

Profilaxis posnatal: dosis única de 300 µg, aplicar después del parto o del aborto, antes de las 72 horas.

En los casos de seguimiento de transfusiones erróneas con sangre Rh positiva la cantidad IgG-Rho necesaria se determina de acuerdo a la cantidad de eritrocitos transfundidos (250-300 microgramos previenen la sensibilización de 30 ml de sangre Rh positiva o 15 ml de glóbulos rojos anti-D)

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 renovación del Registro sanitario de 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 de los productos, con la siguiente información:

Indicaciones: En la profilaxis de la inmunización del factor rh0 (d). Madres RH negativas inmediatamente después del parto, en el post aborto y en las interrupciones entre las 6 u 8 semanas de embarazo. Embarazadas RH negativas que corren el riesgo de recibir sangre fetal por diferentes patologías o maniobras obstétricas (amenazas de aborto, sangrado durante el embarazo, placenta previa, amniocentesis, entre otros). Personas de sexo femenino RH negativo que reciban equivocadamente transfusiones RH positivo.

Contraindicaciones: No administrar a pacientes RH positivos. No administrar por vía intravenosa ya que puede ocasionar una reacción anafiláctica grave.

Precauciones y advertencias: No debe administrarse por vía intravenosa (IV). No contiene agentes preservantes.

La inmunoglobulina humana puede interferir en la eficacia de las vacunas de virus vivos (sarampión, rubeola, paperas, entre otras).

Después del parto, la Inmunoglobulina Anti D se administra a la madre, pero no al neonato.

La Inmunoglobulina Anti D no debe usarse en pacientes Rh(D) positivos, ni en individuos ya inmunizados contra el antígeno Rh(D).

Reacciones adversas:

Han sido descritos con la Inmunoglobulina Humana Anti D (Rho) los siguientes efectos adversos:

Ocasionalmente puede producir dolor y sensibilidad en el sitio de la inyección, fiebre o malestar. Con poca frecuencia se han reportado náuseas, hipotensión y reacciones alérgicas o anafilácticas.

Interacciones:

La inmunización activa con vacunas de virus vivos (por ejemplo: sarampión o rubéola), deben ser pospuestas hasta 3 meses después de la última administración de inmunoglobulinas, ya que pueden interferir en la eficacia de la vacuna.

Vía de administración:

Intramuscular

Dosificación y Grupo Etario:

Profilaxis prenatal: dosis única de 300 µg entre las 28 - 30 semanas de gestación.

Profilaxis posnatal: dosis única de 300 µg, aplicar después del parto o del aborto, antes de las 72 horas.

En los casos de seguimiento de transfusiones erróneas con sangre Rh positiva la cantidad IgG-Rho necesaria se determina de acuerdo a la cantidad de eritrocitos transfundidos (250-300 microgramos previenen la sensibilización de 30 ml de sangre Rh positiva o 15 ml de glóbulos rojos anti-D)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

3.1.3.11 SURVANTA® 4 mL

Expediente : 19915281

Radicado : 2016141430

Fecha : 07/10/2016

Interesado : AbbVie S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 25mg de Fosfolípidos Totales (Lípidos de Pulmon Bovino)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en la prevención y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) del neonato prematuro (enfermedad de membrana hialina)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Advertencia: su uso requiere personal entrenado con experiencia en la administración del medicamento y dentro de las salas de cuidado intensivo para el recién nacido.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Beractant está previsto sólo para administración intratraqueal.

Beractant puede afectar rápidamente la oxigenación y el compliance pulmonar. Por consiguiente, su uso debe restringirse al ambiente clínico altamente supervisado donde haya disponibilidad inmediata de clínicos experimentados en intubación, manejo del ventilador y cuidado general del infante prematuro. Los infantes que reciben beractant deben ser controlados frecuentemente a través de mediciones transcutáneas o arteriales del oxígeno sistémico y del dióxido de carbono.

Durante el procedimiento de dosificado, se han reportado episodios transitorios de bradicardia y reducida saturación de oxígeno.

Si ocurre esto, se debe suspender el procedimiento de dosificado e iniciar medidas adecuadas para aliviar la condición. Después de la estabilización del paciente se debe reiniciar el procedimiento de dosificación.

- Precauciones generales

Pueden ocurrir transitoriamente después de la administración estertores y sonidos de respiración húmeda. No es necesaria la succión endotraqueal ni otra acción correctiva, a menos que haya signos bien definidos de obstrucción de las vías aéreas.

Se observó incrementada probabilidad de sepsis hospitalaria post-tratamiento, en los infantes tratados con beractant, en los estudios clínicos controlados (Tabla 3). El riesgo incrementado de sepsis entre los infantes tratados con beractant no estuvo asociado con incrementada mortalidad entre estos infantes. Los organismos desencadenantes fueron similares en los infantes tratados y en los tomados como control. No hubo diferencia significativa entre los grupos en la tasa de infecciones post-tratamiento además de la sepsis.

No se evaluó el uso del beractant en infantes menores de 600 g de peso al nacer o con peso al nacer mayor de 1.750 g, en los estudios controlados. No existe experiencia controlada con el uso del beractant en conjunción con terapias experimentales para el SIR (por ejemplo, alta frecuencia de ventilación u oxigenación extracorpórea de membrana).

No se dispone de información sobre los efectos de dosis diferentes a 100 mg de fosfolípidos/Kg, los efectos de más de 4 dosis, los efectos de un dosificado más frecuente de cada 6 horas, ni los efectos de la administración después de las primeras 48 horas de nacidos.

- Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se administró beractant en dosis hasta de 500 mg de fosfolípidos/Kg/día vía subcutánea, a ratas recién nacidas, por 5 días. Las ratas se reprodujeron normalmente y no hubo efectos adversos observables en sus crías.

Los estudios de mutagenicidad fueron negativos. No se han efectuado estudios de carcinogenicidad con el beractant.

Reacciones adversas:

Las experiencias adversas reportadas más usualmente estuvieron asociadas con el procedimiento de dosificado.

En los estudios clínicos controlados multidosis, cada dosis del beractant se dividió en 4 cuartos de dosis. Cada cuarto de dosis se instiló a través de un catéter insertado en el tubo endotraqueal, desconectando brevemente la sonda endotraqueal del ventilador. Ocurrió bradicardia transitoria con el 11,9% de las dosis. Se observó desaturación de oxígeno con el 9,8% de las dosis.

Ocurrieron otras reacciones durante el procedimiento de dosificado con menos del 1% de las dosis que incluyeron: reflujo por la sonda endotraqueal, palidez, vasoconstricción, hipotensión, bloqueo de la sonda endotraqueal, hipertensión, hipocapnia, hipercapnia y apnea. No ocurrieron muertes durante el procedimiento de dosificado y todas las reacciones se resolvieron con tratamiento sintomático.

Un estudio clínico comparó el régimen de administración de dividir la dosis en cuartos, como se anotó anteriormente, con la administración de dos mitades de la dosis, con interrupción de la ventilación, como se describió anteriormente y la administración de dos mitades de dosis, acompañada por el paso a través del catéter de una válvula de succión neonatal en la sonda endotraqueal, sin interrumpir la ventilación. Con la primera dosis se observó reflujo por la sonda endotraqueal, que fue significativamente menor en el grupo con el régimen del cuarto de dosis ($p = 0,007$) que en el grupo con ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis hubo significativamente menos desaturación de oxígeno en el grupo con ventilación ininterrumpida ($p = 0,008$), que en el otro grupo que recibió dos mitades de la dosis. No hubo diferencias en estos eventos después de la dosis subsecuente y tampoco se observaron diferencias en la frecuencia cardíaca después de algunas dosis.

La ocurrencia de enfermedades concomitantes, común en infantes prematuros, se evaluó en los estudios controlados. Las tasas en todos los estudios controlados aparecen en la tabla 3.

Tabla 3:

Todos los estudios controlados			
Evento simultáneo	Beractant (%)	Control (%)	Valor 'p' (*)
▪ Conducto arterioso evidente	46,9	47,1	0,814
▪ Hemorragia intracraneana	48,1	45,2	0,241
▪ Hemorragia intracraneana severa	24,1	23,3	0,693
▪ Fugas pulmonares de aire	10,9	24,7	<0,001
▪ Enfisema pulmonar intersticial	20,2	38,4	<0,001
▪ Enterocolitis necrosante	6,1	5,3	0,427
▪ Apnea	65,4	59,6	0,283
▪ Apnea severa	46,1	42,5	0,114
▪ Sepsis post-tratamiento	20,7	16,1	0,019
▪ Infección post-tratamiento	10,2	9,1	0,345
▪ Hemorragia pulmonar	7,2	5,3	0,166
(*) Valor 'p' comparando los grupos en los estudios controlados			

Cuando se combinaron todos los estudios controlados, no hubo diferencia en la hemorragia intracraneana. No obstante, en uno de los estudios unidos de salvamento y en uno de los estudios multidos de prevención, la tasa de hemorragia intracraneana fue significativamente más alta en los pacientes con beractant que en los pacientes control (63,3% frente al 30,8%, $P = 0,001$ y 48,8% frente a 34,2%, $P = 0,047$, respectivamente). La tasa en un tratamiento IND, que involucró aproximadamente 8.100 infantes, fue inferior que la observada en los estudios controlados.

En los estudios clínicos controlados, no hubo efecto del beractant sobre los resultados de las pruebas usuales de laboratorio: recuento de leucocitos, valores del sodio, potasio, bilirrubina y creatinina en suero.

Se analizaron más de 4.300 muestras de suero, tomadas antes y después del tratamiento, de aproximadamente 1.500 pacientes, con el inmunoanálisis Western Blot para anticuerpos de las proteínas SP-B y SP-C asociadas al tensiactivo. No se detectaron anticuerpos IgG ni IgM.

Se sabe que ocurren otras complicaciones diferentes en infantes prematuros. Se reportaron las condiciones siguientes en los estudios clínicos controlados. Las tasas de las complicaciones no fueron diferentes en los infantes tratados ni en los controles y ninguna de las complicaciones se atribuyó al beractant.

Reacciones adversas	
SISTEMA CORPORAL	Reacción observada
Sistema respiratorio	▪ Consolidación pulmonar
	▪ Sangre de la sonda endotraqueal
	▪ Deterioro después del destete
	▪ Descompensación respiratoria
	▪ Estenosis subglótica
	▪ Diafragma paralizado
	▪ Insuficiencia respiratoria
SISTEMA cardiovascular	▪ Hipotensión
	▪ Hipertensión
	▪ Taquicardia
	▪ Taquicardia ventricular
	▪ Trombosis aórtica
	▪ Insuficiencia cardíaca
	▪ Paro cardiorrespiratorio
	▪ Aumento del pulso apical
	▪ Circulación fetal persistente
	▪ Embolismo por aire
Sistema Gastrointestinal	▪ Retorno venoso pulmonar anómalo total
	▪ Distensión abdominal
	▪ Hemorragia
	▪ Perforaciones intestinales
	▪ Vólvulo (contorsión anormal del intestino)
	▪ Infarto del intestino
	▪ Intolerancia de la alimentación
	▪ Insuficiencia hepática
SISTEMA Renal	▪ Úlcera producida por estrés
	▪ Insuficiencia renal
Sistema hematológico	▪ Hematuria
	▪ Coagulopatía
	▪ Trombocitopenia
Sistema nervioso central	▪ Coagulación intravascular diseminada
	▪ Convulsiones
Sistemas endocrino y metabólico	▪ Hemorragia adrenal
	▪ Secreción inadecuada de ADH
	▪ Hiperfosfatemia
Sistema músculo-esquelético	▪ Hernia inguinal

Efectos sistémicos	▪ Fiebre ▪ Deterioro
---------------------------	---

Interacciones: No informa

Vía de administración: Intratraqueal

Dosificación y Grupo Etario:

Producto destinado sólo para administración intratraqueal.

El beractant debe ser administrado por clínicos o bajo la supervisión de clínicos experimentados en intubación, manejo del ventilador y cuidado general de infantes prematuros.

Pueden ocurrir mejorías marcadas en la oxigenación durante los minutos de administración del beractant. Por consiguiente, son esenciales la observación y el control clínico cuidadoso y frecuente de la oxigenación sistémica, para evitar la hiperoxia.

Se recomienda la revisión de los materiales de instrucción audiovisual que describen la posología y los procedimientos de administración, antes de aplicar el beractant. Por requisición están disponibles estos materiales.

- Posología

Cada dosis de beractant corresponde a 100 mg de fosfolípidos/Kg de peso al nacer (4 mL/Kg). La carta de dosificación del Beractant muestra la dosificación total para un rango de peso de los infantes al nacer.

Carta de dosificación del beractant			
Peso (gramos)	Dosis total (mL)	Peso (gramos)	Dosis total (mL)
600 - 650	2,6	1301 - 1350	5,4
651 - 700	2,8	1351 - 1400	5,6
701 - 750	3,0	1401 - 1450	5,8
751 - 800	3,2	1451 - 1500	6,0
801 - 850	3,4	1501 - 1550	6,2
851 - 900	3,6	1551 - 1600	6,4
901 - 950	3,8	1601 - 1650	6,6
951 - 1000	4,0	1651 - 1700	6,8
1001 - 1050	4,2	1701 - 1750	7,0
1051 - 1100	4,4	1751 - 1800	7,2
1101 - 1150	4,6	1801 - 1850	7,4
1151 - 1200	4,8	1851 - 1900	7,6

1201 - 1250	5,0	1901 - 1950	7,8
1251 - 1300	5,2	1951 - 2000	8,0

Se administraron 4 dosis de beractant en las primeras 48 horas de vida. Las dosis no se deben administrar con mayor frecuencia, sino sólo cada 6 horas.

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 con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto Versión CCDS 01101207
- Información para Prescribir versión CCDS 01101207

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 de los productos, con la siguiente información:

Indicaciones: Coadyuvante en la prevención y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) del neonato prematuro (enfermedad de membrana hialina)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. **Advertencia:** su uso requiere personal entrenado con experiencia en la administración del medicamento y dentro de las salas de cuidado intensivo para el recién nacido.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Beractant está previsto sólo para administración intratraqueal.

Beractant puede afectar rápidamente la oxigenación y el compliance pulmonar. Por consiguiente, su uso debe restringirse al ambiente clínico altamente supervisado donde haya disponibilidad inmediata de clínicos experimentados en intubación, manejo del ventilador y cuidado general del infante prematuro. Los infantes que reciben beractant deben ser controlados frecuentemente a través de mediciones transcutáneas o arteriales del oxígeno sistémico y del dióxido de carbono.

Durante el procedimiento de dosificado, se han reportado episodios transitorios de bradicardia y reducida saturación de oxígeno.

Si ocurre esto, se debe suspender el procedimiento de dosificado e iniciar medidas adecuadas para aliviar la condición. Después de la estabilización del paciente se debe reiniciar el procedimiento de dosificación.

- Precauciones generales

Pueden ocurrir transitoriamente después de la administración estertores y sonidos de respiración húmeda. No es necesaria la succión endotraqueal ni otra acción correctiva, a menos que haya signos bien definidos de obstrucción de las vías aéreas.

Se observó incrementada probabilidad de sepsis hospitalaria post-tratamiento, en los infantes tratados con beractant, en los estudios clínicos controlados (Tabla 3). El riesgo incrementado de sepsis entre los infantes tratados con beractant no estuvo asociado con incrementada mortalidad entre estos infantes. Los organismos desencadenantes fueron similares en los infantes tratados y en los tomados como control. No hubo diferencia significativa entre los grupos en la tasa de infecciones post-tratamiento además de la sepsis.

No se evaluó el uso del beractant en infantes menores de 600 g de peso al nacer o con peso al nacer mayor de 1.750 g, en los estudios controlados. No existe experiencia controlada con el uso del beractant en conjunción con terapias experimentales para el SIR (por ejemplo, alta frecuencia de ventilación u oxigenación extracorpórea de membrana).

No se dispone de información sobre los efectos de dosis diferentes a 100 mg de fosfolípidos/Kg, los efectos de más de 4 dosis, los efectos de un dosificado más frecuente de cada 6 horas, ni los efectos de la administración después de las primeras 48 horas de nacidos.

- Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se administró beractant en dosis hasta de 500 mg de fosfolípidos/Kg/día vía subcutánea, a ratas recién nacidas, por 5 días. Las ratas se reprodujeron normalmente y no hubo efectos adversos observables en sus crías.

Los estudios de mutagenicidad fueron negativos. No se han efectuado estudios de carcinogenicidad con el beractant.

Reacciones adversas:

Las experiencias adversas reportadas más usualmente estuvieron asociadas con el procedi-miento de dosificado.

En los estudios clínicos controlados multidosis, cada dosis del beractant se dividió en 4 cuartos de dosis. Cada cuarto de dosis se instiló a través de un catéter insertado en el tubo endotraqueal, desconectando brevemente la sonda endotraqueal del ventilador. Ocurrió bradicardia transitoria con el 11,9% de las dosis. Se observó desaturación de oxígeno con el 9,8% de las dosis.

Ocurrieron otras reacciones durante el procedimiento de dosificado con menos del 1% de las dosis que incluyeron: reflujo por la sonda endotraqueal, palidez, vasoconstricción, hipotensión, bloqueo de la sonda endotraqueal, hipertensión, hipocapnia, hipercapnia y apnea. No ocurrieron muertes durante el procedimiento de dosificado y todas las reacciones se resolvieron con tratamiento sintomático.

Un estudio clínico comparó el régimen de administración de dividir la dosis en cuartos, como se anotó anteriormente, con la administración de dos mitades de la dosis, con interrupción de la ventilación, como se describió anteriormente y la administración de dos mitades de dosis, acompañada por el paso a través del catéter de una válvula de succión neonatal en la sonda endotraqueal, sin interrumpir la ventilación. Con la primera dosis se observó reflujo por la sonda endotraqueal, que fue significativamente menor en el grupo con el régimen del cuarto de dosis ($p = 0,007$) que en el grupo con ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis hubo significativamente menos desaturación de oxígeno en el grupo con ventilación ininterrumpida ($p = 0,008$), que en el otro grupo que recibió dos mitades de la dosis. No hubo diferencias en estos eventos después de la dosis subsecuente y tampoco se observaron diferencias en la frecuencia cardiaca después de algunas dosis.

La ocurrencia de enfermedades concomitantes, común en infantes prematuros, se evaluó en los estudios controlados. Las tasas en todos los estudios controlados aparecen en la tabla 3.

Tabla 3:

Todos los estudios controlados			
Evento simultáneo	Beractant (%)	Control (%)	Valor 'p' (*)
▪ Conducto arterioso evidente	46,9	47,1	0,814
▪ Hemorragia intracraneana	48,1	45,2	0,241
▪ Hemorragia intracraneana severa			

	24,1	23,3	0,693
▪ Fugas pulmonares de aire	10,9	24,7	<0,001
▪ Enfisema pulmonar intersticial	20,2	38,4	<0,001
▪ Enterocolitis necrosante	6,1	5,3	0,427
▪ Apnea	65,4	59,6	0,283
▪ Apnea severa	46,1	42,5	0,114
▪ Sepsis post-tratamiento	20,7	16,1	0,019
▪ Infección post-tratamiento	10,2	9,1	0,345
▪ Hemorragia pulmonar	7,2	5,3	0,166
(*) Valor 'p' comparando los grupos en los estudios controlados			

Cuando se combinaron todos los estudios controlados, no hubo diferencia en la hemorragia intracraneana. No obstante, en uno de los estudios unidos de salvamento y en uno de los estudios multidos de prevención, la tasa de hemorragia intracraneana fue significativamente más alta en los pacientes con beractant que en los pacientes control (63,3% frente al 30,8%, $P = 0,001$ y 48,8% frente a 34,2%, $P = 0,047$, respectivamente). La tasa en un tratamiento IND, que involucró aproximadamente 8.100 infantes, fue inferior que la observada en los estudios controlados.

En los estudios clínicos controlados, no hubo efecto del beractant sobre los resultados de las pruebas usuales de laboratorio: recuento de leucocitos, valores del sodio, potasio, bilirrubina y creatinina en suero.

Se analizaron más de 4.300 muestras de suero, tomadas antes y después del tratamiento, de aproximadamente 1.500 pacientes, con el inmunoanálisis Western Blot para anticuerpos de las proteínas SP-B y SP-C asociadas al tensiactivo. No se detectaron anticuerpos IgG ni IgM.

Se sabe que ocurren otras complicaciones diferentes en infantes prematuros. Se reportaron las condiciones siguientes en los estudios clínicos controlados. Las tasas de las complicaciones no fueron diferentes en los infantes tratados ni en los controles y ninguna de las complicaciones se atribuyó al beractant.

Reacciones adversas	
SISTEMA CORPORAL	Reacción observada
	▪ Consolidación pulmonar ▪ Sangre de la sonda endotraqueal ▪ Deterioro después del destete

Sistema respiratorio	- Descompensación respiratoria - Estenosis subglótica - Diafragma paralizado - Insuficiencia respiratoria
SISTEMA cardiovascular	- Hipotensión - Hipertensión - Taquicardia - Taquicardia ventricular - Trombosis aórtica - Insuficiencia cardíaca - Paro cardiorrespiratorio - Aumento del pulso apical - Circulación fetal persistente - Embolismo por aire - Retorno venoso pulmonar anómalo total
Sistema Gastrointestinal	- Distensión abdominal - Hemorragia - Perforaciones intestinales - Vólvulo (contorsión anormal del intestino) - Infarto del intestino - Intolerancia de la alimentación - Insuficiencia hepática - Úlcera producida por estrés
SISTEMA Renal	- Insuficiencia renal - Hematuria
Sistema hematológico	- Coagulopatía - Trombocitopenia - Coagulación intravascular diseminada
Sistema nervioso central	Convulsiones
Sistemas endocrino y metabólico	- Hemorragia adrenal - Secreción inadecuada de ADH - Hiperfosfatemia
Sistema músculo-esquelético	Hernia inguinal
Efectos sistémicos	- Fiebre - Deterioro

Interacciones: No informa

Vía de administración: Intratraqueal

Dosificación y Grupo Etario:

Producto destinado sólo para administración intratraqueal.

El beractant debe ser administrado por clínicos o bajo la supervisión de clínicos experimentados en intubación, manejo del ventilador y cuidado general de infantes prematuros.

Pueden ocurrir mejorías marcadas en la oxigenación durante los minutos de administración del beractant. Por consiguiente, son esenciales la observación y el control clínico cuidadoso y frecuente de la oxigenación sistémica, para evitar la hiperoxia.

Se recomienda la revisión de los materiales de instrucción audiovisual que describen la posología y los procedimientos de administración, antes de aplicar el beractant. Por requisición están disponibles estos materiales.

- Posología

Cada dosis de beractant corresponde a 100 mg de fosfolípidos/Kg de peso al nacer (4 mL/Kg). La carta de dosificación del Beractant muestra la dosificación total para un rango de peso de los infantes al nacer.

Carta de dosificación del beractant			
Peso (gramos)	Dosis total (mL)	Peso (gramos)	Dosis total (mL)
600 - 650	2,6	1301 - 1350	5,4
651 - 700	2,8	1351 - 1400	5,6
701 - 750	3,0	1401 - 1450	5,8
751 - 800	3,2	1451 - 1500	6,0
801 - 850	3,4	1501 - 1550	6,2
851 - 900	3,6	1551 - 1600	6,4
901 - 950	3,8	1601 - 1650	6,6
951 - 1000	4,0	1651 - 1700	6,8
1001 - 1050	4,2	1701 - 1750	7,0
1051 - 1100	4,4	1751 - 1800	7,2
1101 - 1150	4,6	1801 - 1850	7,4
1151 - 1200	4,8	1851 - 1900	7,6
1201 - 1250	5,0	1901 - 1950	7,8
1251 - 1300	5,2	1951 - 2000	8,0

Se administraron 4 dosis de beractant en las primeras 48 horas de vida. Las dosis no se deben administrar con mayor frecuencia, sino sólo cada 6 horas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Las reacciones relacionadas con lo dermatológico, un efecto farmacológico observado con los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), se experimentan en casi todos los pacientes (aproximadamente 90%) tratados con Vectibix, la mayoría son leves a moderadas en su naturaleza. Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas de grado 3 (NCI-CTC/CTCAE) o mayor, o que se consideran intolerables, se recomienda una modificación en la dosis. En los estudios clínicos, posteriormente al desarrollo de reacciones dermatológicas severas (incluida estomatitis), se informaron complicaciones de infecciones incluida la sepsis, que en casos aislados puede llevar a la muerte, y abscesos locales que requieren incisiones o drenaje.

Los pacientes que tienen toxicidades dermatológicas o del tejido blando severas o que desarrollan reacciones que empeoran mientras reciben Vectibix deben ser monitoreados debido a secuelas inflamatorias o infecciosas (incluida la celulitis) y se debe iniciar de forma inmediata un tratamiento adecuado.

Se han observado complicaciones infecciosas con riesgo de muerte y fatales, incluidos los eventos de fascitis necrotizante y/o sepsis en pacientes tratados con Vectibix.

En la etapa de post-comercialización se han reportado casos raros de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con Vectibix. Se debe suspender o discontinuar Vectibix en caso de toxicidad dermatológica o del tejido blando asociada a complicaciones inflamatorias o infecciosas severas o con riesgo de muerte.

El tratamiento de las reacciones dermatológicas debe basarse en la severidad y puede incluir un humectante, protector solar (FPS > 15 UVA y UVB), y crema tópica esteroide (con hidrocortisona no mayor al 1%) aplicados en las zonas afectadas, y/o antibióticos orales. También se recomienda a los pacientes que experimenten toxicidades dermatológicas/rash, que utilicen protector solar y sombreros y limiten su exposición al sol, ya que el sol puede exacerbar cualquier reacción de la piel que pudiera ocurrir. El tratamiento proactivo de la piel que incluye un humectante, protector solar (FPS > 15 UVA y UVB), y crema tópica esteroide (con hidrocortisona no mayor al 1%) y un antibiótico oral (por ejemplo, doxiciclina) podría ser útil para controlar las reacciones dermatológicas. A los pacientes se los debe advertir para que se apliquen humectante y protector solar en la cara, las manos, los pies, el cuello, la espalda y el pecho todas las mañanas durante el tratamiento, y se apliquen el esteroide tópico en la cara, las manos, los pies, el cuello, la espalda y el pecho todas las noches durante el tratamiento.

Complicaciones pulmonares:

Los pacientes con antecedentes o evidencias de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar fueron excluidos de los estudios clínicos. Se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) fatal y no fatal con inhibidores EGFR, incluido Vectibix. En el evento de comienzo agudo o en síntomas pulmonares que empeoran, se

debe interrumpir el tratamiento con Vectibix y se debe realizar una rápida investigación de estos síntomas. Si se diagnostica EPI, Vectibix, se debe discontinuar permanentemente y el paciente se debe tratar de forma adecuada.

En los pacientes con antecedentes o evidencia de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar, se deben considerar cuidadosamente los beneficios de la terapia con Vectibix versus el riesgo de complicaciones pulmonares.

Trastornos de los electrolitos:

Se ha observado en algunos pacientes una disminución progresiva de los niveles de magnesio en sangre que resultan en hipomagnesemia severa (grado 4). Los pacientes deben ser monitoreados periódicamente por hipomagnesemia e hipocalcemia acompañante, antes de comenzar el tratamiento con Vectibix, y de ahí en más de forma periódica durante y hasta 8 semanas luego de completar el tratamiento. Se recomienda suplementar el magnesio, según corresponda.

También se han observado otros trastornos de los electrolitos, incluida hipocalcemia. También se recomienda el monitoreo, como se menciona anteriormente, y la repleción de estos electrolitos.

Reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios clínicos de CCRm con monoterapia o terapia de combinación, las reacciones relacionadas con la infusión (que suceden dentro de las 24 horas de cualquier infusión) se informaron en aproximadamente 4% de los pacientes tratados con Vectibix, de las cuales < 1% eran severas (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

Dentro del contexto de la post-comercialización, se han informado serias reacciones relacionadas con la infusión, en las que están incluidos los informes raros de postcomercialización con un resultado fatal. Detener la infusión si aparece una reacción a la infusión que es severa o con riesgo de muerte. Dependiendo de la severidad y/o persistencia de la reacción, considere discontinuar de forma permanente Vectibix. En pacientes que experimentan reacciones leves a moderadas (CTCAE grados 1 y 2) que se relacionan con la infusión, se debe reducir la velocidad de infusión. Se recomienda mantener esta velocidad de infusión baja en todas las infusiones posteriores. Se han informado reacciones por hipersensibilidad que ocurren pasadas las 24h posteriores a la infusión, en las que se incluye un caso fatal de angioedema que sucedió pasadas más de las 24h de la infusión. Se les debe informar a los pacientes acerca de la posibilidad de una reacción de inicio tardío y se los debe instruir para contactar al médico si aparecen síntomas de una reacción por hipersensibilidad.

Toxicidades oculares:

Se han informado con poca frecuencia casos serios de queratitis y queratitis ulcerosa en los estudios post-comercialización. Los pacientes que desarrollan toxicidades oculares

mientras que reciben Vectibix deben ser monitoreados para detectar evidencias de queratitis o queratitis ulcerosa.

Precauciones:

Análisis del RAS: el estado mutacional del RAS debe determinarse en un laboratorio con experiencia utilizando un método de análisis validado.

Otras precauciones: este producto farmacéutico contiene 0,150 mmol de sodio (que son 3,45 mg de sodio) por mL de concentrado. Este punto lo deben tener en cuenta los pacientes que están haciendo una dieta con control de sodio.

Vectibix en combinación con quimioterapia de irinotecan, 5-fluorouracilo en bolo y leucovorina (IFL):

Los pacientes que recibían Vectibix en combinación con el régimen IFL [5-fluorouracil en bolo (500 mg/m²), leucovorina (20 mg/m²) e irinotecan (125 mg/m²)] experimentaron una incidencia alta de diarrea severa. Por lo tanto, la administración de Vectibix en combinación con IFL debe evitarse.

Vectibix en combinación con regímenes de quimioterapia y bevacizumab:

Un estudio randomizado, abierto, multicéntrico de 1.053 pacientes evaluó la eficacia de bevacizumab y regímenes quimioterapéuticos que contienen oxaliplatino o irinotecan con y sin Vectibix en el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastático. En ambos grupos de tratamiento de quimioterapia, se observó más toxicidad en el grupo de vectibix, manifestándose como una incidencia mayor de grado 3 y eventos adversos más frecuentes una incidencia mayor de eventos adversos serios y más muertes en general en relación con el grupo de control.

Se observaron tendencias similares de seguridad para los grupos de tratamiento con oxaliplatino e irinotecan por separado. Se experimentaron eventos adversos serios en un 59% en el grupo de Vectibix versus un 37% en el grupo de control, con incidencias más altas en el grupo de Vectibix de deshidratación, diarrea, embolia pulmonar, náuseas y vómitos. Las infecciones serias en general demostraron una diferencia en el tratamiento (15% versus 9%); sin embargo, no ocurrió ninguna infección específica de ningún tipo en una frecuencia alta. El 19% de los pacientes que recibían Vectibix experimentaron un evento serio que fue considerado como relacionado a Vectibix, y los más comunes fueron la diarrea, deshidratación y vómito. Este estudio no demostró una mejora en la supervivencia libre de progresión (criterio de valoración primario) al agregar Vectibix a la quimioterapia basada en bevacizumab y oxaliplatino.

No está indicado agregar Vectibix a la combinación de bevacizumab y quimioterapia en el tratamiento de primera línea del cáncer metastático colorrectal.

Vectibix en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino en pacientes con cáncer colorectal metastásico (CCRm) con RAS mutado o para quienes el estado del tumor RAS es desconocido:

No se debe administrar Vectibix en combinación con quimioterapia que contiene oxaliplatino a pacientes con CCRm con tumores RAS mutados o para quienes el estado del tumor RAS es desconocido. En el análisis primario de un estudio (n = 1183; 656 sujetos con KRAS (exón 2) del tipo silvestre y 440 sujetos con tumores KRAS mutados) que evaluaba Vectibix en combinación con 5-fluororacilo, leucovorina y oxaliplatino infusional (FOLFOX) en comparación con FOLFOX solo como terapia de primera línea para CCRm, se observó una sobrevida libre de progresión (SLP) y un tiempo de sobrevida global (SG) disminuido en pacientes con tumores KRAS mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX (n = 221) vs. FOLFOX solo (n = 219).

Un análisis predefinido, retrospectivo de un subgrupo de 641 pacientes de los 656 pacientes con tumores KRAS (exón 2) del tipo silvestre de este estudio identificó mutaciones adicionales de RAS (KRAS [exones 3 y 4] o NRAS [exones 2, 3 y 4]) en el 16% (n = 108 de los pacientes). Se observó una reducción de SLP y SG en pacientes con tumores RAS mutados que recibieron panitumumab y FOLFOX (n = 51) versus FOLFOX solo (n = 57).

También se observó una tendencia hacia un tiempo de sobrevida general acortado en la población con CCRm con KRAS mutado.

Los pacientes con estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group 2 (ECOG) con Vectibix en combinación con quimioterapia:

En un estudio de fase 3 (n = 1.183; 656 pacientes con tumor KRAS del tipo silvestre y 440 pacientes con CCRm) que evaluaba Vectibix en combinación con 5-fluororacilo, leucovorina y oxaliplatino infusional (FOLFOX) en comparación con FOLFOX solo como terapia de primera línea, se observó que en los pacientes con estado funcional ECOG 2 (n = 40) había aumentado la toxicidad y presentaban disminución significativa de la sobrevida libre de progresión en relación con el estado funcional ECOG 0 o 1 (n = 616). Para los pacientes con un estado funcional ECOG 2, se recomienda una evaluación riesgo-beneficio previa al comienzo de Vectibix en combinación con quimioterapia para el tratamiento de CCRm.

Falla renal aguda:

Se ha observado una disfunción renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea severa y deshidratación

Reacciones adversas:

Basándose en un análisis de todos los pacientes de ensayos clínicos con CCRm que reciben monoterapia de Vectibix y en combinación con quimioterapia (n = 2.588), las reacciones adversas más comunes que se han informado son reacciones en la piel en el

93% de los pacientes. Estas reacciones se relacionan con los efectos farmacológicos de Vectibix, y la mayoría son leves a moderadas y con un 25% severas (grado 3 o más, *NCI-CTC*) y en < 1% que pone en riesgo la vida del paciente (grado 4 *NCI-CTC*).

Las reacciones adversas comúnmente informadas que se manifestaron en $\geq 20\%$ de los pacientes fueron trastornos gastrointestinales (diarrea [50%], náuseas [41%], vómito [27%], estreñimiento [23%] y dolor abdominal [23%]); trastornos generales (fatiga [37%], pirexia [20%]); trastornos del metabolismo y nutrición (anorexia [27%]); infecciones e infestaciones (paroniquia [20%]); y trastornos en la piel y tejido subcutáneo (rash [45%], dermatitis acneiforme [39%], prurito [35%], eritema [30%] y piel seca [22%]).

Excepto donde se indique, los datos en la tabla a continuación describen las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos en pacientes con CCRm que recibieron Vectibix como único agente o en combinación con quimioterapia ($n = 2.588$). Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente con respecto a la gravedad.

Clasificación por sistema y órgano según MedDRA	Reacciones adversas			
	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 $< 1/1.000$)
Infecciones e infestaciones	Paroniquia	Rash pustular Celulitis Infección de las vías urinarias Foliculitis Infección localizada	Infección ocular Infección del párpado	
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Anemia	Leucopenia		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad		Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia Anorexia Hipomagnesiemia	Hipocalcemia Deshidratación Hiperglucemia Hipofosfatemia		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad		
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Mareos		

Trastornos oculares	Conjuntivitis	Blefaritis Crecimiento de las pestañas Aumento del lagrimeo Hiperemia ocular Ojo seco Prurito ocular	Irritación del párpado Queratitis	Queratitis ulcerativa ¹
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Cianosis	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda Hipotensión Hipertensión Enrojecimiento		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Embolia pulmonar Epistaxis	Broncoespasmo Sequedad nasal	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómito Dolor abdominal Estomatitis Estreñimiento	Hemorragia rectal Boca seca Dispepsia Estomatitis aftosa Queilitis Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Labios agrietados Labios secos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis acneiforme ² Rash ² Eritema Prurito Piel seca Fisuras en la piel Acné Alopecia	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Úlcera de la piel Escaras Hipertrichosis Onicoclasia Trastornos en las uñas Hiperhidrosis Dermatitis	Angioedema Hirsutismo Uña encarnada Onicosis	Necrosis en la piel ¹ Síndrome de Stevens-Johnson ¹ Necrólisis epidérmica tóxica ¹
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Dolor en las extremidades		
Trastornos generales y condiciones en la zona de administración de la droga	Fatiga Pirexia Astenia Inflamación de la mucosa Edema periférico	Dolor en el pecho Dolor Escalofríos	Reacción relacionada con la infusión	
Investigaciones	Disminución del peso	Magnesio en sangre disminuido		

¹ Surgieron informes de esta reacción adversa durante la etapa de post-comercialización.

² Rash incluye términos comunes de toxicidad en la piel, exfoliación de la piel, rash exfoliativo, rash papular, rash pruriginoso, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, lesión de la piel.

El perfil de seguridad de Vectibix en combinación con quimioterapia consistía en las reacciones adversas informadas de Vectibix (como monoterapia) y las toxicidades del régimen de quimioterapia de base. No se observaron nuevas toxicidades o empeoramiento de las toxicidades previamente reconocidas más allá de los efectos

aditivos esperados. Las reacciones de la piel fueron las reacciones adversas que aparecieron más frecuentemente en pacientes que recibieron Vectibix en combinación con quimioterapia. Otras toxicidades que se observaron con una frecuencia mayor en relación con la monoterapia incluyeron hipomagnesemia, diarrea y estomatitis. Estas toxicidades infrecuentemente generaron la discontinuación de Vectibix o de la quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales

La diarrea se informó principalmente como leve o moderada en severidad. La diarrea severa (NCI-CTC grado 3 y 4) fue informada en 2% de los pacientes tratados con Vectibix como monoterapia y en un 17% de pacientes tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia. Hubo informes de falla renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea y deshidratación.

Reacciones relacionadas con la infusión

En todos los estudios clínicos sobre CCRm con monoterapia o terapia de combinación, las reacciones relacionadas con la infusión (que ocurren dentro de las 24 horas de cualquier infusión), que podrían incluir síntomas/signos tales como escalofríos, fiebre o disnea, fueron informadas en el 4% de los pacientes tratados con Vectibix, de los cuales < 1% fueron severos (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

Tuvo lugar un caso fatal de angioedema en un paciente con carcinoma metastático y recurrente de células escamosas de cabeza y cuello que fue tratado con Vectibix en un ensayo clínico. El episodio fatal ocurrió después de la re-exposición luego de un episodio previo de angioedema; ambos episodios tuvieron lugar luego de más de 24 horas después de la administración. También se han informado, en los estudios post-comercialización, reacciones de hipersensibilidad que ocurrieron pasadas las 24 horas desde que se administró la infusión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

El rash cutáneo se manifestó principalmente en la cara, en la parte superior del pecho y en la espalda, pero también en las extremidades. Como complicaciones al desarrollo de reacciones severas de la piel y del tejido subcutáneo, se informaron infecciones incluyendo sepsis, que en casos aislados llevó a la muerte del paciente, celulitis y abscesos locales que requirieron incisiones o drenaje. El tiempo promedio de aparición del primer síntoma de reacciones dermatológicas fue de 10 días, y el tiempo promedio de resolución luego de la última dosis de Vectibix fue de 28 días.

La inflamación paroniquial se asoció con la inflamación de los bordes laterales de las uñas de los dedos de los pies y de las manos.

A las reacciones dermatológicas (incluidos los efectos de las uñas) observadas en pacientes tratados con Vectibix u otros inhibidores de EGFR se las asocia con los efectos farmacológicos de la terapia. En todos los estudios clínicos, las reacciones de la piel

ocurrieron en el 93% de los pacientes que recibieron Vectibix como monoterapia o en combinación con quimioterapia ($n = 2.588$). Estos eventos consistieron fundamentalmente en rash y dermatitis acneiforme y en general fueron de leves a moderadas en severidad. Las reacciones severas de la piel (NCI-CTC grado 3) fueron informadas en un 34% y las reacciones de la piel con riesgo de vida (NCI-CTC grado 4) en $< 1\%$ de los pacientes que recibieron Vectibix en combinación con otros agentes para el cáncer y quimioterapia ($n = 1.536$).

En la experiencia post-comercialización se han reportado casos raros de necrosis de la piel, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver Advertencias).

Toxicidades oculares

Durante la etapa de post-comercialización, se han informado casos serios de queratitis/queratitis ulcerosa.

Interacciones:

Los datos de un estudio de interacción que involucró Vectibix e irinotecan en pacientes con CCRm indicaron que la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo, SN-38, no se alteran cuando se co-administran los fármacos. Los resultados de una comparación de estudios cruzados indicaron que los regímenes que contienen irinotecan (IFL o FOLFIRI) no tienen efecto sobre la farmacocinética de panitumumab.

No se debe administrar Vectibix en combinación con quimioterapia IFL o con quimioterapia que contiene bevacizumab. Se observó una gran incidencia de diarrea severa cuando se administró Vectibix en combinación con IFL, y una toxicidad y muertes en aumento cuando Vectibix se combinó con bevacizumab y quimioterapia.

La combinación de Vectibix con quimioterapia basada en oxaliplatino está contraindicada para pacientes con cáncer colorrectal metastático *RAS* mutado o para los que el estado *RAS* es desconocido. Se observó una disminución de la sobrevida libre de progresión y un tiempo de sobrevida global en un estudio clínico en sujetos con tumores *RAS* mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo etario: Pacientes mayores de 18 años de edad.

El tratamiento de Vectibix debe estar supervisado por un médico experimentado en el uso de la terapia anti cancerosa.

La dosis recomendada de Vectibix es 6 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada dos semanas. Antes de la infusión, Vectibix se debe diluir en cloruro de sodio al 0,9% hasta obtener una concentración máxima $\leq$ de 10 mg/mL.

La dosis debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Ver Método de administración para tiempos de infusión.

Una reducción en el índice de infusión de Vectibix podría ser necesaria en el caso que surjan reacciones relacionadas con la infusión.

Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas de grado 3 (NCI-CTC/CTCAE) o mayor, o que se consideran intolerables, se recomiendan las siguientes modificaciones de dosis:

Aparición de síntoma(s) en la piel: $\geq$ grado 3 ¹	Administración de Vectibix	Resultado	Regulación de la dosis
Aparición inicial	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejoría (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 100% de la dosis original
		Sin mejoría	Discontinuar
Segunda aparición	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejoría (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 80% de la dosis original
		Sin mejoría	Discontinuar
Tercera aparición	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejoría (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 60% de la dosis original
		Sin mejoría	Discontinuar
Cuarta aparición	Discontinuar	-	-

¹ Mayor o igual a grado 3 se define como severo o que ponga en riesgo la vida.

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 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el pordcutro de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión 7, mayo del 2016

- Información para prescribir versión 7, mayo del 2016

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 de los productos, con la siguiente información:

Indicaciones: Para ser usado en terapia combinada de quimioterapia, en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR con RAS no mutado (tipo silvestre), de primera línea o después de falla de regímenes de quimioterapia que contienen fluoropiridina, oxaliplatino e irinotecan.

Se recomienda que todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, que pueden recibir tratamiento anti-EGFR (panitumumab), se realicen pruebas para detectar mutaciones del gen RAS (KRAS Y NRAS). El estado mutacional debe determinarse en un laboratorio experimentado con métodos de análisis validados para la detección de mutaciones KRAS (exones 2, 3 y 4) y NRAS (exones 2, 3 y 4). Si el tumor muestra una forma mutada de dicho gen, se contraindica el uso de panitumumab en combinación con oxaliplatino.

Contraindicaciones: Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas o con riesgo de muerte a panitumumab o a alguno de los excipientes.

Pacientes con neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar.

La combinación de panitumumab con quimioterapia que contenga oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico RAS mutado o para los que se desconoce el estado RAS.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Toxicidad dermatológica y del tejido blando:

Las reacciones relacionadas con lo dermatológico, un efecto farmacológico observado con los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), se experimentan en casi todos los pacientes (aproximadamente 90%) tratados con Vectibix, la mayoría son leves a moderadas en su naturaleza. Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas de grado 3 (NCI-CTC/CTCAE) o mayor, o que se consideran intolerables, se recomienda una modificación en la dosis. En los estudios clínicos, posteriormente al desarrollo de reacciones dermatológicas severas (incluida estomatitis), se informaron complicaciones de

infecciones incluida la sepsis, que en casos aislados puede llevar a la muerte, y abscesos locales que requieren incisiones o drenaje.

Los pacientes que tienen toxicidades dermatológicas o del tejido blando severas o que desarrollan reacciones que empeoran mientras reciben Vectibix deben ser monitoreados debido a secuelas inflamatorias o infecciosas (incluida la celulitis) y se debe iniciar de forma inmediata un tratamiento adecuado.

Se han observado complicaciones infecciosas con riesgo de muerte y fatales, incluidos los eventos de fascitis necrotizante y/o sepsis en pacientes tratados con Vectibix.

En la etapa de post-comercialización se han reportado casos raros de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con Vectibix. Se debe suspender o discontinuar Vectibix en caso de toxicidad dermatológica o del tejido blando asociada a complicaciones inflamatorias o infecciosas severas o con riesgo de muerte.

El tratamiento de las reacciones dermatológicas debe basarse en la severidad y puede incluir un humectante, protector solar (FPS > 15 UVA y UVB), y crema tópica esteroide (con hidrocortisona no mayor al 1%) aplicados en las zonas afectadas, y/o antibióticos orales. También se recomienda a los pacientes que experimenten toxicidades dermatológicas/rash, que utilicen protector solar y sombreros y limiten su exposición al sol, ya que el sol puede exacerbar cualquier reacción de la piel que pudiera ocurrir. El tratamiento proactivo de la piel que incluye un humectante, protector solar (FPS > 15 UVA y UVB), y crema tópica esteroide (con hidrocortisona no mayor al 1%) y un antibiótico oral (por ejemplo, doxiciclina) podría ser útil para controlar las reacciones dermatológicas. A los pacientes se los debe advertir para que se apliquen humectante y protector solar en la cara, las manos, los pies, el cuello, la espalda y el pecho todas las mañanas durante el tratamiento, y se apliquen el esteroide tópico en la cara, las manos, los pies, el cuello, la espalda y el pecho todas las noches durante el tratamiento.

Complicaciones pulmonares:

Los pacientes con antecedentes o evidencias de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar fueron excluidos de los estudios clínicos. Se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) fatal y no fatal con inhibidores EGFR, incluido Vectibix. En el evento de comienzo agudo o en síntomas pulmonares que empeoran, se debe interrumpir el tratamiento con Vectibix y se debe realizar una rápida investigación de estos síntomas. Si se diagnostica EPI, Vectibix, se debe discontinuar permanentemente y el paciente se debe tratar de forma adecuada.

En los pacientes con antecedentes o evidencia de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar, se deben considerar cuidadosamente los beneficios de la terapia con Vectibix versus el riesgo de complicaciones pulmonares.

Trastornos de los electrolitos:

Se ha observado en algunos pacientes una disminución progresiva de los niveles de magnesio en sangre que resultan en hipomagnesemia severa (grado 4). Los pacientes deben ser monitoreados periódicamente por hipomagnesemia e hipocalcemia acompañante, antes de comenzar el tratamiento con Vectibix, y de ahí en más de forma periódica durante y hasta 8 semanas luego de completar el tratamiento. Se recomienda suplementar el magnesio, según corresponda.

También se han observado otros trastornos de los electrolitos, incluida hipocalcemia. También se recomienda el monitoreo, como se menciona anteriormente, y la repleción de estos electrolitos.

Reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios clínicos de CCRm con monoterapia o terapia de combinación, las reacciones relacionadas con la infusión (que suceden dentro de las 24 horas de cualquier infusión) se informaron en aproximadamente 4% de los pacientes tratados con Vectibix, de las cuales < 1% eran severas (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

Dentro del contexto de la post-comercialización, se han informado serias reacciones relacionadas con la infusión, en las que están incluidos los informes raros de postcomercialización con un resultado fatal. Detener la infusión si aparece una reacción a la infusión que es severa o con riesgo de muerte. Dependiendo de la severidad y/o persistencia de la reacción, considere discontinuar de forma permanente Vectibix. En pacientes que experimentan reacciones leves a moderadas (CTCAE grados 1 y 2) que se relacionan con la infusión, se debe reducir la velocidad de infusión. Se recomienda mantener esta velocidad de infusión baja en todas las infusiones posteriores. Se han informado reacciones por hipersensibilidad que ocurren pasadas las 24h posteriores a la infusión, en las que se incluye un caso fatal de angioedema que sucedió pasadas más de las 24h de la infusión. Se les debe informar a los pacientes acerca de la posibilidad de una reacción de inicio tardío y se los debe instruir para contactar al médico si aparecen síntomas de una reacción por hipersensibilidad.

Toxicidades oculares:

Se han informado con poca frecuencia casos serios de queratitis y queratitis ulcerosa en los estudios post-comercialización. Los pacientes que desarrollan toxicidades oculares mientras que reciben Vectibix deben ser monitoreados para detectar evidencias de queratitis o queratitis ulcerosa.

Precauciones:

Análisis del RAS: el estado mutacional del RAS debe determinarse en un laboratorio con experiencia utilizando un método de análisis validado.

Otras precauciones: este producto farmacéutico contiene 0,150 mmol de sodio (que son 3,45 mg de sodio) por mL de concentrado. Este punto lo deben tener en cuenta los pacientes que están haciendo una dieta con control de sodio.

Vectibix en combinación con quimioterapia de irinotecan, 5-fluorouracilo en bolo y leucovorina (IFL):

Los pacientes que recibían Vectibix en combinación con el régimen IFL [5-fluorouracil en bolo (500 mg/m²), leucovorina (20 mg/m²) e irinotecan (125 mg/m²)] experimentaron una incidencia alta de diarrea severa. Por lo tanto, la administración de Vectibix en combinación con IFL debe evitarse.

Vectibix en combinación con regímenes de quimioterapia y bevacizumab:

Un estudio randomizado, abierto, multicéntrico de 1.053 pacientes evaluó la eficacia de bevacizumab y regímenes quimioterapéuticos que contienen oxaliplatino o irinotecan con y sin Vectibix en el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastático. En ambos grupos de tratamiento de quimioterapia, se observó más toxicidad en el grupo de vectibix, manifestándose como una incidencia mayor de grado 3 y eventos adversos más frecuentes una incidencia mayor de eventos adversos serios y más muertes en general en relación con el grupo de control.

Se observaron tendencias similares de seguridad para los grupos de tratamiento con oxaliplatino e irinotecan por separado. Se experimentaron eventos adversos serios en un 59% en el grupo de Vectibix versus un 37% en el grupo de control, con incidencias más altas en el grupo de Vectibix de deshidratación, diarrea, embolia pulmonar, náuseas y vómitos. Las infecciones serias en general demostraron una diferencia en el tratamiento (15% versus 9%); sin embargo, no ocurrió ninguna infección específica de ningún tipo en una frecuencia alta. El 19% de los pacientes que recibían Vectibix experimentaron un evento serio que fue considerado como relacionado a Vectibix, y los más comunes fueron la diarrea, deshidratación y vómito. Este estudio no demostró una mejora en la sobrevida libre de progresión (criterio de valoración primario) al agregar Vectibix a la quimioterapia basada en bevacizumab y oxaliplatino.

No está indicado agregar Vectibix a la combinación de bevacizumab y quimioterapia en el tratamiento de primera línea del cáncer metastático colorrectal.

Vectibix en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino en pacientes con cáncer colorectal metastásico (CCRm) con RAS mutado o para quienes el estado del tumor RAS es desconocido:

No se debe administrar Vectibix en combinación con quimioterapia que contiene oxaliplatino a pacientes con CCRm con tumores RAS mutados o para quienes el estado del tumor RAS es desconocido. En el análisis primario de un estudio (n = 1183; 656 sujetos con KRAS (exón 2) del tipo silvestre y 440 sujetos con tumores KRAS mutados) que evaluaba Vectibix en combinación con 5-fluororacilo, leucovorina y oxaliplatino infusional (FOLFOX) en comparación con FOLFOX solo como terapia de primera línea para CCRm, se observó una sobrevida libre de progresión (SLP) y un tiempo de sobrevida global (SG) disminuido en pacientes con tumores KRAS mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX (n = 221) vs. FOLFOX solo (n = 219).

Un análisis predefinido, retrospectivo de un subgrupo de 641 pacientes de los 656 pacientes con tumores KRAS (exón 2) del tipo silvestre de este estudio identificó mutaciones adicionales de RAS (KRAS [exones 3 y 4] o NRAS [exones 2, 3 y 4]) en el 16% (n = 108 de los pacientes). Se observó una reducción de SLP y SG en pacientes con tumores RAS mutados que recibieron panitumumab y FOLFOX (n = 51) versus FOLFOX solo (n = 57).

También se observó una tendencia hacia un tiempo de sobrevida general acortado en la población con CCRm con KRAS mutado.

Los pacientes con estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group 2 (ECOG) con Vectibix en combinación con quimioterapia:

En un estudio de fase 3 (n = 1.183; 656 pacientes con tumor KRAS del tipo silvestre y 440 pacientes con CCRm) que evaluaba Vectibix en combinación con 5-fluororacilo, leucovorina y oxaliplatino infusional (FOLFOX) en comparación con FOLFOX solo como terapia de primera línea, se observó que en los pacientes con estado funcional ECOG 2 (n = 40) había aumentado la toxicidad y presentaban disminución significativa de la sobrevida libre de progresión en relación con el estado funcional ECOG 0 o 1 (n = 616). Para los pacientes con un estado funcional ECOG 2, se recomienda una evaluación riesgo-beneficio previa al comienzo de Vectibix en combinación con quimioterapia para el tratamiento de CCRm.

Falla renal aguda:

Se ha observado una disfunción renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea severa y deshidratación

Reacciones adversas:

Basándose en un análisis de todos los pacientes de ensayos clínicos con CCRm que reciben monoterapia de Vectibix y en combinación con quimioterapia (n =

2.588), las reacciones adversas más comunes que se han informado son reacciones en la piel en el 93% de los pacientes. Estas reacciones se relacionan con los efectos farmacológicos de Vectibix, y la mayoría son leves a moderadas y con un 25% severas (grado 3 o más, *NCI-CTC*) y en < 1% que pone en riesgo la vida del paciente (grado 4 *NCI-CTC*).

Las reacciones adversas comúnmente informadas que se manifestaron en $\geq 20\%$ de los pacientes fueron trastornos gastrointestinales (diarrea [50%], náuseas [41%], vómito [27%], estreñimiento [23%] y dolor abdominal [23%]); trastornos generales (fatiga [37%], pirexia [20%]); trastornos del metabolismo y nutrición (anorexia [27%]); infecciones e infestaciones (paroniquia [20%]); y trastornos en la piel y tejido subcutáneo (rash [45%], dermatitis acneiforme [39%], prurito [35%], eritema [30%] y piel seca [22%]).

Excepto donde se indique, los datos en la tabla a continuación describen las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos en pacientes con CCRm que recibieron Vectibix como único agente o en combinación con quimioterapia (n = 2.588). Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente con respecto a la gravedad.

Clasificación por sistema y órgano según MedDRA	Reacciones adversas			
	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)
Infecciones e infestaciones	Paroniquia	Rash pustular Celulitis Infección de las vías urinarias Foliculitis Infección localizada	Infección ocular Infección del párpado	
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Anemia	Leucopenia		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad		Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia Anorexia Hipomagnesiemia	Hipocalcemia Deshidratación Hiperglucemia Hipofosfatemia		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad		
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Mareos		

Trastornos oculares	Conjuntivitis	Blefaritis Crecimiento de las pestañas Aumento del lagrimeo Hiperemia ocular Ojo seco Prurito ocular	Irritación del párpado Queratitis	Queratitis ulcerativa ¹
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Cianosis	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda Hipotensión Hipertensión Enrojecimiento		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Embolia pulmonar Epistaxis	Broncoespasmo Sequedad nasal	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómito Dolor abdominal Estomatitis Estreñimiento	Hemorragia rectal Boca seca Dispepsia Estomatitis aftosa Queilitis Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Labios agrietados Labios secos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis acneiforme Rash ² Eritema Prurito Piel seca Fisuras en la piel Acné Alopecia	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Úlcera de la piel Escaras Hipertrichosis Onicoclasia Trastornos en las uñas Hiperhidrosis Dermatitis	Angioedema Hirsutismo Uña encarnada Onicolisis	Necrosis en la piel ¹ Síndrome de Stevens-Johnson ¹ Necrólisis epidérmica tóxica ¹
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Dolor en las extremidades		
Trastornos generales y condiciones en la zona de administración de la droga	Fatiga Pirexia Astenia Inflamación de la mucosa Edema periférico	Dolor en el pecho Dolor Escalofríos	Reacción relacionada con la infusión	
Investigaciones	Disminución del peso	Magnesio en sangre disminuido		

¹ Surgieron informes de esta reacción adversa durante la etapa de post-comercialización.

² Rash incluye términos comunes de toxicidad en la piel, exfoliación de la piel, rash exfoliativo, rash papular, rash pruriginoso, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, lesión de la piel.

El perfil de seguridad de Vectibix en combinación con quimioterapia consistía en las reacciones adversas informadas de Vectibix (como monoterapia) y las toxicidades del régimen de quimioterapia de base. No se observaron nuevas toxicidades o empeoramiento de las toxicidades previamente reconocidas más

allá de los efectos aditivos esperados. Las reacciones de la piel fueron las reacciones adversas que aparecieron más frecuentemente en pacientes que recibieron Vectibix en combinación con quimioterapia. Otras toxicidades que se observaron con una frecuencia mayor en relación con la monoterapia incluyeron hipomagnesemia, diarrea y estomatitis. Estas toxicidades infrecuentemente generaron la discontinuación de Vectibix o de la quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales

La diarrea se informó principalmente como leve o moderada en severidad. La diarrea severa (NCI-CTC grado 3 y 4) fue informada en 2% de los pacientes tratados con Vectibix como monoterapia y en un 17% de pacientes tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia. Hubo informes de falla renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea y deshidratación.

Reacciones relacionadas con la infusión

En todos los estudios clínicos sobre CCRm con monoterapia o terapia de combinación, las reacciones relacionadas con la infusión (que ocurren dentro de las 24 horas de cualquier infusión), que podrían incluir síntomas/signos tales como escalofríos, fiebre o disnea, fueron informadas en el 4% de los pacientes tratados con Vectibix, de los cuales < 1% fueron severos (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

Tuvo lugar un caso fatal de angioedema en un paciente con carcinoma metastático y recurrente de células escamosas de cabeza y cuello que fue tratado con Vectibix en un ensayo clínico. El episodio fatal ocurrió después de la re-exposición luego de un episodio previo de angioedema; ambos episodios tuvieron lugar luego de más de 24 horas después de la administración. También se han informado, en los estudios post-comercialización, reacciones de hipersensibilidad que ocurrieron pasadas las 24 horas desde que se administró la infusión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

El rash cutáneo se manifestó principalmente en la cara, en la parte superior del pecho y en la espalda, pero también en las extremidades. Como complicaciones al desarrollo de reacciones severas de la piel y del tejido subcutáneo, se informaron infecciones incluyendo sepsis, que en casos aislados llevó a la muerte del paciente, celulitis y abscesos locales que requirieron incisiones o drenaje. El tiempo promedio de aparición del primer síntoma de reacciones dermatológicas fue de 10 días, y el tiempo promedio de resolución luego de la última dosis de Vectibix fue de 28 días.

La inflamación paroniquial se asoció con la inflamación de los bordes laterales de las uñas de los dedos de los pies y de las manos.

A las reacciones dermatológicas (incluidos los efectos de las uñas) observadas en pacientes tratados con Vectibix u otros inhibidores de EGFR se las asocia con los efectos farmacológicos de la terapia. En todos los estudios clínicos, las reacciones de la piel ocurrieron en el 93% de los pacientes que recibieron Vectibix como monoterapia o en combinación con quimioterapia (n = 2.588). Estos eventos consistieron fundamentalmente en rash y dermatitis acneiforme y en general fueron de leves a moderadas en severidad. Las reacciones severas de la piel (NCI-CTC grado 3) fueron informadas en un 34% y las reacciones de la piel con riesgo de vida (NCI-CTC grado 4) en < 1% de los pacientes que recibieron Vectibix en combinación con otros agentes para el cáncer y quimioterapia (n = 1.536).

En la experiencia post-comercialización se han reportado casos raros de necrosis de la piel, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver Advertencias).

Toxicidades oculares

Durante la etapa de post-comercialización, se han informado casos serios de queratitis/queratitis ulcerosa.

Interacciones:

Los datos de un estudio de interacción que involucró Vectibix e irinotecan en pacientes con CCRm indicaron que la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo, SN-38, no se alteran cuando se co-administran los fármacos. Los resultados de una comparación de estudios cruzados indicaron que los regímenes que contienen irinotecan (IFL o FOLFIRI) no tienen efecto sobre la farmacocinética de panitumumab.

No se debe administrar Vectibix en combinación con quimioterapia IFL o con quimioterapia que contiene bevacizumab. Se observó una gran incidencia de diarrea severa cuando se administró Vectibix en combinación con IFL, y una toxicidad y muertes en aumento cuando Vectibix se combinó con bevacizumab y quimioterapia.

La combinación de Vectibix con quimioterapia basada en oxaliplatino está contraindicada para pacientes con cáncer colorrectal metastático *RAS* mutado o para los que el estado *RAS* es desconocido. Se observó una disminución de la sobrevida libre de progresión y un tiempo de sobrevida global en un estudio clínico en sujetos con tumores *RAS* mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

hipersensibilidad después de recibir una dosis de gardasil®) no deben recibir más dosis de gardasil®.

Se solicita a Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, evaluación y concepto respecto a la necesidad de requerir estudios preclínicos y/o clínicos que confirmen que la seguridad y la eficacia del producto no han sido afectadas debido al cambio en el proceso de fabricación que se somete como modificación al registro sanitario bajo el radicado de la referencia, los hallazgos importantes para determinar que hay cambios relevantes en la molécula, se detallan en la sección de antecedentes de la presente solicitud.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar las modificaciones en los procesos solicitados dado que no hay diferencias fundamentales que afecten las características finales del preparado. Sin embargo la Sala solicita se envíe el plan en el que se incluya el seguimiento que se realizará al producto y pacientes tratados con el producto después de las modificaciones.

3.1.3.14. RITUXIMAB 100mg SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN RITUXIMAB 500mg SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente: 20103488
Radicado: 2015167018
Fecha: 04/08/2016
Interesado: Tecnoquímicas S.A.
Fabricante: Sinergium Biotech S.A.

Composición:

Cada vial de 100 mg de Rituximab
Cada vial de 500 mg de Rituximab

Forma Farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH):

* En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.

- * En pacientes con Linfoma Folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, Rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento.
- * En pacientes con Linfoma No-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.
- * En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Difuso de Células B Grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisolona).

Leucemia Linfática Crónica (LLC):

Pacientes que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.

Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, Rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

Artritis reumatoidea (AR):

* En pacientes adultos con Artritis Reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT).

* Rituximab en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con Metotrexato.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

En pacientes adultos con estas patologías, Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides (PAM).

Contraindicaciones:

- * Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

- * Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas
- * Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea:

- * Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas.
- * Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- * Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y Advertencias:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab.

El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad.

El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valorar interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JCy repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su cuidador, acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es consciente. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con Rituximab permanentemente y se debe considerar discontinuar o reducir cualquier quimioterapia concurrente o terapia inmunosupresora. Se ha observado estabilización o mejora del desenlace clínico, en pacientes inmunocomprometidos con LMP, tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la cesación del tratamiento con Rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

Reacciones a la infusión:

Debe tratarse a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar Síndrome de Liberación de Citoquinas muy grave, extremando las precauciones durante el tratamiento.

Las reacciones de infusión causadas por Rituximab podrían ser severas, incluso fatales. Las reacciones severas, en general ocurren durante la primer infusión entre los 30 y 120 minutos, las mismas incluyen urticaria, hipotensión, angioedema, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, eventos anafiláctoides o muerte.

Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25.000/\text{mm}^3$) como los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes. Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos, en AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún elevado. En caso necesario instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno).

El Síndrome de liberación de citoquinas grave:

Se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema.

Este síndrome puede estar asociado con algunas características del Síndrome de lisis tumorales tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica.

El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen Síndrome de Liberación de Citoquinas Grave se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Se sugiere hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente función renal. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el Síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el Síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

En el 77% de los pacientes tratados con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el Síndrome de liberación de citoquinas

acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del Síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del Síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

Reacciones mucocutáneas severas:

En pacientes tratados con Rituximab podrían presentarse reacciones mucocutáneas, en algunos casos con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico, Síndrome de Stevens- Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobullosa, necrosis epidérmica tóxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyó reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneas mucosas severas. La seguridad de la readministración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada. Reactivación de virus de hepatitis B En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como Rituximab, puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte. Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (AgHBs -) pero con anticuerpos anticore positivo (anti HBC+).

La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo, anticore positivo y anticuerpos anti HBs positivo) Se define reactivación al incremento abrupto en la replicación del virus de hepatitis B manifestada por un rápido incremento del nivel de ADN VHB sérico o detección de AgHBs en una persona con AgHBs previo negativo y anticore positivo (anti-HBC+). La reactivación del virus es seguida a menudo por hepatitis, es decir

incremento de los niveles de transaminasas. En ciertos casos severos podría ocurrir incremento de niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte. Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B, solicitando AgHBs y antiHBc.

En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más allá del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo pero con antiHBc positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o médico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con Rituximab. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa seguirlos clínicamente y con laboratorio en búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab.

En aquellos pacientes que durante el tratamiento con Rituximab desarrollan reactivación del virus, discontinuar inmediatamente el tratamiento y cualquier quimioterapia concomitante e instituir el tratamiento adecuado.

No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con Rituximab en pacientes que tuvieron reactivación de VHB, ésta debe ser discutida entre médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B, una vez resulta la reactivación.

Trastornos cardíacos:

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como flutter/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

Toxicidad hematológica:

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab, antes de cada ciclo.

En el tratamiento combinado con quimioterapia obtener hemograma completo semanal a mensualmente y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias. Aunque Rituximab con monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad.

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab.

Infecciones:

Durante el tratamiento con Rituximab o luego de la finalización del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales bacterianas o fúngicas e incluso aparición o reactivación de infecciones virales, estas fueron reportadas en pacientes con hipogammaglobulinemia. Las infecciones reportadas incluyeron citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, varicela zoster, virus del Nilo, hepatitis B. Descontinúe el producto en infecciones serias e instituya el tratamiento antimicrobiano apropiado. Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones.

El tratamiento con Rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con Rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento.

Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso pos comercialización de Rituximab. La mayoría de los pacientes habían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores.

Inmunizaciones:

Debe examinarse el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con Rituximab. En pacientes con AR la vacunación debe haberse completado por lo menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab. Por lo tanto, no está recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas. Los pacientes con AR tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor.

Obstrucción intestinal y perforación:

Dolor abdominal, obstrucción intestinal y perforación en algunos casos desencadenando la muerte, pueden ocurrir en pacientes en tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia.

Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal.

Toxicidad renal:

Toxicidad renal severa, incluso fatal puede suceder luego de la administración de Rituximab en pacientes con LNH, ésta se vio en pacientes con Síndrome de lisis tumoral y en pacientes con LNH en tratamiento conjunto con cisplatino. Esta combinación es desaconsejada. Monitorizar cercanamente buscando signos de falla renal y discontinuar la terapia con Rituximab ante aumento de creatinina u oliguria.

Artritis reumatoidea, Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

No se recomienda Rituximab en poblaciones con Artritis Reumatoidea que no han sido tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido una relación riesgo /beneficio favorable.

Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES):

No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) tras la terapia con Rituximab.

Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMES después del tratamiento con Rituximab.

La administración concomitante de inmunosupresores que no sean corticosteroides, existiendo depleción periférica de células B después del tratamiento con Rituximab, no ha sido estudiada aún en pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM).

Neoplasias malignas:

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoidea, los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento. En los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM), se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con Rituximab.

La duración de las citopenias causadas por Rituximab se puede extender durante meses más allá del período de tratamiento.

Retratamiento de pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de Rituximab en ciclos posteriores

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Aunque no se han realizado estudios de los efectos de Rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no indican que tales efectos sean probables.

Reacciones Adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión.

La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1 % después de 8 dosis de Rituximab. Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30 - 55% de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC del 30 -50% de los pacientes.

Las reacciones adversas graves al medicamento, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron:

- * Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral).
- * Infecciones.
- * Eventos cardiovasculares.

- * Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras $\leq 1/10.000$). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solo durante los estudios de poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocidas".

Infecciones:

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B

Raras: Infecciones virales graves.

Trastornos hematopoyéticos:

Muy frecuentes: Neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia.

Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía.

Muy Raras: Aumento transitorio de niveles séricos de IgM. Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.

Muy Raras: Síndrome de lisis tumoral, Síndrome de liberación de citoquinas.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia, Raras: Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos neurológicos:

Frecuentes: Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad.

Poco frecuentes: Disgeusia.

Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.

Frecuencia no conocida: Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos.

Trastornos de los sentidos:

Frecuentes: Lagrimeo, conjuntivitis, tinnitus, dolor de oído.

Muy Raras: Pérdida grave de visión.

Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: Infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardíacos.

Poco frecuentes: Insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardiasupraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia.

Raras: Acontecimientos cardíacos graves.

Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

Muy Raras: Vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis.

Poco frecuentes: Asma, bronquitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia Raras: Afección pulmonar intersticial.

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: Nauseas

Frecuentes: Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia.

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy Raras: Perforación gastrointestinal.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

Frecuentes: Urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de piel.

Muy Raras: Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.

Frecuentes: Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.

Poco frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

Los siguientes eventos han sido notificados como eventos adversos durante los estudios clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de Rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre.

Reacciones Relacionadas con la Infusión:

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, atiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria.

La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1% de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con Rituximab.

Infecciones:

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70- 80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con Rituximab presentaron una mayor incidencia de infecciones localizadas de candida, así como de herpes zóster. Se

notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab como monoterapia.

Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con Rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales.

La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C.

Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica.

En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), grado 3 - 4, fue 2% en R-FC frente a 0% en FC.

Se ha observado una progresión del Sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con Sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones Adversas de tipo hematológico:

En los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles.

Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (grado 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, < 1 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con Rituximab, se necesitaron 12 meses o más para que se recuperaran los valores normales de células B. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con Rituximab en combinación con quimioterapia se notificaron con mayor

frecuencia comparada con la quimioterapia sola los siguientes eventos: leucopenia, neutropenia y pancitopenia.

Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infecciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/L$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Rituximab más Hierro. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con Rituximab.

En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de Rituximab experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de quimioterapia. En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11% de pacientes en grupo Rituximab quimioterapia comparado con el 9% de los pacientes en el grupo quimioterapia. En estudios con Rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un período de 4 meses.

Reacciones Cardiovasculares:

Durante los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas.

Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados Rituximab y el brazo de observación. Los eventos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab en comparación con <1% de los pacientes del brazo de observación.

En los ensayos que evalúan Rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3/4, fundamentalmente arritmia supraventricular como

taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de Rituximabquimioterapia comparado con el grupo de quimioterapia.

Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de Rituximab o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de Rituximab - quimioterapia y quimioterapia en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3/4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

Sistema respiratorio:

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

Trastornos neurológicos:

Durante el periodo de tratamiento, cuatro pacientes (2%) tratados con R-quimioterapia, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento.

No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento.

En contraste, tres pacientes (1,5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento.

En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4 fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera línea de tratamiento como en estudios de recidiva o refractarios.

Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/ Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral.

En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

En pacientes con Linfoma No Hodgkin tratados con Rituximab, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró Rituximab en combinación con quimioterapia.

Niveles de IgG:

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con Rituximab en pacientes con Linfoma Folicular en recaída o refractario luego de la inducción la

Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de Rituximab consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones.

Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de Rituximab, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) (véase Precauciones y advertencias) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Infecciones:

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tiña pedis.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardíacos

Raras: Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema.

Poco frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión como edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide, hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: Hipercolesterolemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Frecuentes: Alopecia.

Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: depresión, ansiedad

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos musculoesqueléticos
Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

Múltiples Ciclos de Tratamiento

Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de reacciones adversas al medicamento similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las reacciones adversas al medicamento tras la primera exposición a Rituximab fue más alta durante los 6 primeros meses y disminuyó posteriormente. Esto se explica porque las reacciones relacionadas con la infusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento). La exacerbación de artritis reumatoidea y las infecciones fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones adversas más frecuentes presentadas en los estudios clínicos fueron las reacciones relacionadas con la infusión.

El 36% de los pacientes tratados con Rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, de estas la mayoría fue luego de la primera infusión. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones. Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes.

No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 4 de reacciones relacionadas con la infusión, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte

Infecciones:

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 pacientes-año en los pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos IV, fueron del 4

por 100 pacientes-año. La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con Rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de Rituximab comparando con el brazo control.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes: Estas enfermedades incluyen Artritis Reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B: La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con Artritis Reumatoidea que recibían Rituximab

Cardiovascular:

Se notificaron eventos cardíacos graves con una incidencia del 1,3 por 100 pacientes-años de los pacientes tratados con Rituximab comparado con el 1,3 por 100 pacientes-año de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron eventos cardíacos (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

Anomalías de laboratorio:

Se observó hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Rituximab.

No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia.

Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con Rituximab en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab.

En los periodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con Rituximab y el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53/100 paciente-años después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y 0,88/100 paciente-año después de ciclos múltiples de tratamiento respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes

continuaron recibiendo ciclos adicionales de Rituximab después de episodios de neutropenia.

En el período de poscomercialización, rara vez se notificaron eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y persistente, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

En un ensayo clínico llevados a cabo en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica, se observaron las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ hasta el 6° mes: infecciones, náuseas, diarrea, cefalea, espasmos musculares, artralgias, anemia, leucocitopenia, edema periférico, fatiga, insomnio, aumento de ALT, tos, epistaxis, disnea, hipertensión, reacciones relacionadas con la infusión, erupciones cutáneas.

De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente.

Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

Las infecciones fueron otro de los eventos más reportados, durante 6 meses, el 62% (61/99) de los pacientes del grupo tratados con Rituximab experimentaron una infección de cualquier tipo, comparado con el 47% (46/98) de los pacientes del grupo tratados con ciclofosfamida. Las infecciones más comunes en el grupo tratado con Rituximab fueron infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y herpes zóster.

La incidencia de infecciones graves fue del 11 % en los pacientes tratados con Rituximab y el 10% en el grupo de pacientes tratados con ciclofosfamida, con tasas de alrededor de 25 y 28 de cada 100 pacientes-año, respectivamente. La infección grave más común fue la neumonía.

Retratamiento en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM):

En el ensayo con controlador activo, doble ciego, se permitió la administración de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes que manifestaron una recaída de la

enfermedad. Los escasos datos descartan cualquier conclusión con respecto a la seguridad de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes con GW y PAM.

Inmunogenicidad:

El 23% de los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM), tratados con Rituximab y seguidos durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA (anticuerpos humanos antiquméricos). No es clara su relevancia clínica en estos pacientes, parece similar a las descritas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

Anomalías de laboratorio:

En estos pacientes con GW y PAM tratados con Rituximab en ensayos clínicos, se observaron hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad).

En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de Rituximab en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 3 o neutropenia severa. En pacientes tratados con Rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias.

El efecto de ciclos múltiples de Rituximab en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

Interacciones:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y Fludarabina o Ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la Fludarabina y Ciclofosfamida sobre la farmacocinética del Rituximab. La coadministración con Metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con Artritis Reumatoidea. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos o antiquméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. En pacientes con Artritis Reumatoidea, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de Rituximab. Durante el tratamiento con Rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien paciente/ año, comparado con 4,97 por cien paciente/ año tras el tratamiento con el FAME biológico.

Poblaciones Especiales Fertilidad / Embarazo:

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos.

No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por estos motivos, Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia de Rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B.

Lactancia:

Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna, Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG se excreta en la leche materna y que se ha detectado Rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rituximab en niños.

Dosificación y Grupo Etario:

Ajuste de dosis durante el tratamiento:

Cuando Rituximab se administre en combinación con quimioterapia, y sea necesario reducir la dosis de esta última, se deben aplicar las reducciones de dosis estándares de la misma, pero no se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab.

Linfoma No-Hodgkin Folicular:

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, según el siguiente esquema:

a) Terapia Combinada:

Inducción: En pacientes con Linfoma Folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con 375mg/m² de superficie corporal de Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

Rituximab debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticoide asociado a la quimioterapia, si correspondiera.

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción Rituximab se sugiere un esquema con 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada dos meses (luego de 2

meses de la última dosis de la terapia de inducción), hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular en recaída o refractarios, la posología recomendada de Rituximab, luego de 3 meses de la última dosis de la inducción, es 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

b) Monoterapia:

- En pacientes adultos con Linfoma Folicular, en estadio III –IV en recaída o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir (375 mg/m² de superficie corporal) administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes:

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal según el siguiente esquema: Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375mg/m² el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión IV del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes.

Leucemia Linfática Crónica (LLC):

La dosis sugerida es de 375mg/m² previo al inicio de Quimioterapia y luego 500mg/m² el día 1 de ciclos 2 a 6.

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del Síndrome de Lisis Tumoral.

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10⁹/l se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375mg/m² de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.

Artritis Reumatoidea:

Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información acerca del riesgo de desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de Metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de Rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Antes de cada infusión de Rituximab se debe administrar siempre premedicación consistente en un analgésico/antipirético (ejemplo: Paracetamol) y un antihistamínico (ejemplo: difenilhidramina).

En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión IV con 1000mg de Rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma dosis. Ante la necesidad de aplicación posterior, no debiera hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión IV, una vez por semana, durante 4 semanas. Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día IV durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab.

La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de Rituximab aún no se han establecido.

Se recomienda para pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) la prevención de la neumonía por Pneumocystis Jiroveci (PCP) durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con Rituximab.

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. generado por concepto emitido mediante Acta No. 10 del 2016, numeral 3.1.3.3. Para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica del producto biológico y somete a evaluación el Inserto versión Julio de 2015 y la Información para prescribir versión Julio/2015

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

3.1.3.15. CLENOX[®]

Expediente : 19947837 / 19950452 / 19950453 / 19953050
 Radicado : 2015029532 / 2015146620
 Fecha : 11/03/2015
 Interesado : Procaps S.A

Composición:

Cada jeringa prellenada x 0,4mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica
 Cada jeringa prellenada x 0,2mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica
 Cada jeringa prellenada x 0,6mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica
 Cada jeringa prellenada x 0,8mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anticoagulante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica a la heparina estándar u otras heparinas de bajo peso molecular. Desórdenes hemorrágicos mayores y condiciones de alto riesgo de hemorragia no controlada, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico reciente. pacientes con desórdenes hemorrágicos agudos o potenciales incluyendo hemofilia, endocarditis bacterial subaguda, período post-operatorio, daño hepático o renal, hipertensión severa, úlcera gástrica o duodenal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015011054, emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.2.10., En el sentido de solicitar un plazo de 5 meses atendiendo las siguientes consideraciones:

- Que los análisis solicitados mediante el Auto No. 2015011054, previo concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos – SEMPB, mediante acta referida en el mismo se encuentran establecidos en el documento: Guidance for Industry Immunogenicity-Related Considerations for the Approval of Low Molecular Weight Heparin for NDAs and ANDAs, el cual corresponde al borrador de una guía propuesta publicada por la Food and Drug Administration – FDA en Abril de 2014 y que se encuentra aún en evaluación por parte de ese ente regulador, sin embargo fue asumida y aplicada por la Comisión Revisora SEMPB.

- Que a pesar de lo reciente en la guía de Estado Unidos y que en Colombia no se ha acogido formalmente por el INVIMA en cabeza del MSPS y que tampoco existen actualmente guías de Inmunogenicidad emitidas oficialmente que reglamenten el decreto 1782/15, consideran que por naturaleza del producto; esta relaciona una serie de pruebas que aclaran cualquier inquietud con respecto a las heparinas de bajo peso molecular.
- Allegan los análisis realizados a la fecha y los que se encuentran pendientes por su realización.
- De igual manera solicitan sea tenido en cuenta que actualmente lo que están tramitando es una renovación del registro Sanitario del producto Clenox® en las concentraciones de 20,40, 60 y 80mg y que estos oriductos han estado comercializados por más de 10 años desde el momento que fueron concedidos los registros sanitarios en el 2005; lo cual se puede traducir en millones de dosis aplicadas en pacientes con excelentes resultados de calidad y eficacia en Colombia y en otros países a los cuales se exportan estos mismos productos.
- Por otra parte solicitan sean valorados de igual manera los reportes de Farmacovigilancia que han sido reportados a INVIMA en los cuales se puede evidenciar el comportamiento del producto a lo largo de 10 años de comercialización.

Por último, el estudio de Bioequivalencia presentado no fue tenido en cuenta para soportar un requisito nuevo que fue exigido en Acta No. 14 de 2014; por el contrario fue creado un nuevo requisito para la renovación de un registro sanitario ya existente desde hace 10 años y comercializado por igual tiempo. Por lo anterior, solicitan que sean armonizados los requisitos para registro y renovación de este tipo de productos por parte de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.

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

3.1.3.16. ENOXALOW

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

Composición:

Cada Jeringa prellenada contiene:

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

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica;
- Endocarditis bacteriana aguda o pacientes portadores de endocarditis y prótesis valvular;
- Alteraciones graves de la hemostasis;
- Lesiones orgánicas que lleven al sangrado;
- Trombocitopenia en pacientes con prueba de agregación positiva in vitro en la presencia de enoxaparina;
- Úlcera gastroduodenal activa;
- Accidente cerebrovascular reciente, con excepción de la existencia de embolización sistémica;
- Asociación con agentes antiplaquetarios (ticlopidina, salicilatos, dipyridamol) y antiinflamatorios no hormonales.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

La enoxaparina sódica no se debe administrar por vía intramuscular.

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

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

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

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

Precauciones:

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

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

Puede ocurrir trombocitopenia, en general entre el 5° y 21° día después del inicio del tratamiento. Se debe por lo tanto, realizar el recuento plaquetario antes del inicio y regularmente durante el tratamiento con enoxaparina sódica. Si el valor del recuento plaquetario cae entre 30 y 50%, el tratamiento debe ser suspendido. Así como con otros anticoagulantes, se han relatado casos de hematoma intra-espinal con el uso de enoxaparina sódica junto con anestesia espinal/peridural, que puede resultar en parálisis prolongada o permanente. Esos eventos son raros con el uso de dosis de hasta 40mg/día de enoxaparina sódica. En dosis superiores el riesgo está aumentado, bien como en casos de uso concurrente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, uso de catéter epidural postoperatorio, traumatismos o punciones espinales repetidas.

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

La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extremo cuidado en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por la heparina, con o sin trombosis. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede persistir por varios años. En caso de sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, las pruebas in vivo de agregación

plaquetaria tienen valor predictivo limitado. La decisión del uso de enoxaparina sódica en dichos casos debe ser tomada por un especialista.

Reacciones adversas:

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

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

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

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

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

Interacciones:

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

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y otros AINEs, incluyendo el cetorolaco;
- Dextrano 40, ticlopidina y clopidogrel;
- Glicocorticoides sistémicos;
- Agentes trombolíticos y anticoagulantes;

- Otros agentes antiplaquetarios, incluyendo los antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa. En caso de indicación del uso de cualquier una de estas asociaciones, se debe utilizar Enoxalow® (enoxaparina sódica) bajo monitoreo clínico y de laboratorio apropiado.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

Adultos

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

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

Administración por vía subcutánea

Pacientes quirúrgicos:

- En pacientes que presenten riesgo moderado de tromboembolia (por ejemplo: cirugía abdominal), la profilaxis se obtiene con la dosis recomendada de Enoxalow® (enoxaparina sódica) 20 mg una vez al día por vía subcutánea. En la cirugía general, la primera inyección debe administrarse 2 horas antes de la intervención quirúrgica.
- En pacientes con alto riesgo de tromboembolia (por ejemplo: cirugía ortopédica), la profilaxis de la tromboembolia se obtiene con sólo una inyección diaria subcutánea de Enoxalow® (enoxaparina sódica) 40 mg (0,4 ml - correspondiente a 4.000 U.I. anti-Xa). La primera inyección debe aplicarse 12 horas antes de la intervención.

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

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

Pacientes clínicos:

La dosis recomendada para pacientes clínicos es de 40 mg de enoxaparina sódica, una vez al día, administrados por vía subcutánea. La duración del tratamiento debe ser de,

por lo menos, 6 días, y debe continuarse hasta la deambulaci3n total del paciente, por un per3odo m3ximo de 14 d3as.

2. Prevenci3n de la coagulaci3n del circuito extracorp3reo durante la hemodi3lisis

Administraci3n por v3a intravenosa:

La dosis recomendada es de 1 mg/Kg de Enoxalow[®] (enoxaparina s3dica) inyectada en la l3nea arterial del circuito, al inicio de la sesi3n de hemodi3lisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para una sesi3n con duraci3n de 4 horas. En el caso de aparici3n de anillos de fibrina o de una sesi3n m3s larga que lo normal debe administrarse una dosis complementaria de 0,5 a 1,0 mg/Kg de Enoxalow[®] (enoxaparina s3dica). En pacientes con alto riesgo hemorr3gico, la dosis debe reducirse a 0,5 mg/Kg cuando el acceso vascular sea doble o a 0,75 mg/Kg cuando el acceso vascular sea simple.

3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda

La posolog3a de Enoxalow[®] (enoxaparina s3dica) recomendada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda es de 1,5 mg/kg, una vez al d3a o 1 mg/kg, dos veces al d3a, administrados por v3a subcut3nea. Para pacientes con tromboembolia complicada, se recomienda la dosis de 1 mg/kg, dos veces al d3a.

La enoxaparina s3dica es prescrita generalmente por un per3odo medio de 10 d3as. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con Enoxalow[®] (enoxaparina s3dica) debe mantenerse hasta el inicio del efecto terap3utico del anticoagulante oral, medido a trav3s del tiempo de protrombina o del INR (de 2 a 3).

Poblaciones Especiales:

Ancianos:

No es necesario realizar un ajuste posol3gico en ancianos, a no ser que haya perjuicio de la funci3n renal.

Ni3os:

A3un no se han establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina s3dica en ni3os.

Insuficiencia renal:

Insuficiencia renal grave: es necesario realizar un ajuste posol3gico en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), de acuerdo con las siguientes tablas, ya que la exposici3n a la enoxaparina s3dica est3 significativamente aumentada en esta poblaci3n.

Para uso terap3utico, se recomiendan los siguientes ajustes posol3gicos:

Dosis Est3andar	Insuficiencia Renal Grave
1mg/kg, dos veces al d3a	1mg/kg una vez al d3a
1,5 mg/kg una vez al d3a	1mg/kg una vez al d3a

Para uso profiláctico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

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

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

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

Insuficiencia hepática:

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

Vía de Administración: IV/SC

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario
- Inserto versión 7000183-03

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

3.1.3.17. ENOXPAR® INYECTABLE

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

Composición:

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

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

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

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

Forma farmacéutica: Solucion inyectable

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular, hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso ECV hemorrágico reciente.

Precauciones y Advertencias:

No administré el fármaco por vía intramuscular.

El uso intravascular está indicado solamente en hemodiálisis. Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

- General: Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no deben ser intercambiadas unidad por unidad, ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en farmacocinética y actividades biológicas asociadas (ej. Actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar atención especial y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.

- **Hemorragias:** Al igual que con otros anticoagulantes, el sangrado puede ocurrir en cualquier sitio. Si el sangrado ocurre, el origen de la hemorragia deberá ser investigado e instituido el tratamiento apropiado. Debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como hemostasis alterada antecedentes de úlcera péptica, evento cerebrovascular isquémico reciente, hipertensión arterial severa no controlada, retinopatía diabética neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente, uso concomitante con medicamentos que alteren la hemostasis, antecedente de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis, en procedimientos de revascularización coronaria por vía percutánea.
- **Hemorragias en ancianos:** Los ancianos pueden estar expuestos a mayor riesgo de complicaciones por sangrado, con rangos de dosis terapéuticas. Realizar un cuidadoso control clínico.
- **Pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas:** Se han reportado casos aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.
- **Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento en el riesgo de sangrado. En caso de deterioro renal severo, (depuración de creatinina < 30 mL/min) es recomendable ajustar la dosis en los rangos de dosificación terapéutica y profiláctica. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.
- **Peso corporal:** En mujeres de bajo peso (<45Kg) y hombres de bajo peso (<57 Kg) se recomienda un estricto monitoreo clínico.
- **Trombocitopenia inducida por heparina:** Monitoreo de plaquetas: La enoxaparina sódica debe ser usada con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparinas. Se recomienda efectuar el conteo de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el conteo de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.
- **Pruebas de laboratorio:** A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación activado). Los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento

en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.

- **Anestesia espinal y/o epidural:** Al igual que con otros anticoagulantes, se han reportado casos de hematoma espinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasis, tales como los AINEs. El riesgo parece incrementarse también por la punción espinal repetida o traumática. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/ analgesia epidural o espinal debe ser considerado el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día ó 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural/ espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (debilidad o disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.

- **Procedimiento de resvascularización coronaria percutánea:** Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el catéter para el acceso vascular debe permanecer en el sitio por 6 a 8 horas luego de una dosis subcutánea de enoxaparina sódica. La siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas luego de la remoción del catéter. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.

- **Embarazo y lactancia:** Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, éste medicamento no debe ser administrado durante el embarazo ni lactancia a menos que el médico lo indique. Como precaución, debe recomendárseles a las madres, evitar la lactancia mientras estén recibiendo enoxaparina sódica.

- **Otros:** El riesgo beneficio debe ser considerado cuando existan los siguientes problemas: parto reciente, pericarditis ó derrame pericárdico, deterioro de la función hepática.

Reacciones adversas:

- **Hemorragia:** Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis. Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.
- **Trombocitopenia:** Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.
- **Reacciones locales:** Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.
- **Otras:** Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. Incluyendo reacciones anafilactoideas. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.
- **Reacciones que requieren atención médica:** Incidencia menos frecuente: Complicaciones hemorrágicas (incluyendo sangre en orina, deposiciones sanguinolentas o melena), hemorragia gingival, hemoptisis, equimosis, hematoma, anemia hipocrómica, hemorragia nasal, sangrado persistente o drenaje de membranas mucosas en heridas quirúrgicas, sensación de falta de aire, confusión, fiebre, edema periférico, trombocitopenia (que puede causar gangrena) infarto de órganos, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Incidencia rara: Angioedema, toxicidad cardiovascular, hematoma espinal o epidural, rash o urticaria.
- **Reacciones que requieren atención médica sólo si continúan o son muy molestas:** Incidencia menos frecuente o rara: Incremento del sangrado menstrual, irritación, dolor o enrojecimiento en el sitio de la inyección, náuseas, vómitos.

Interacciones: No mezclar con otros productos

Dosificación y Grupo Etario:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 30 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1

SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica de origen venoso, en particular cuando puede estar asociada con cirugía general y ortopédica: En pacientes con un riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o de 40 mg una vez al día mediante inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección debe ser administrada 2 horas antes del procedimiento quirúrgico

- En cirugía ortopédica.

Inicial: En pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada mediante inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada 12 a 24 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente es prescrito para un período de 7 a 10 días. En algunos pacientes puede ser apropiada una duración mayor del tratamiento y la aplicación de enoxaparina sódica debe continuarse por tanto tiempo como lo indique el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. La terapia continua con

40 mg una vez al día durante 3 semanas posteriores a la terapia inicial ha comprobado ser benéfica en la cirugía ortopédica.

- Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día, vía subcutánea. El tratamiento con la enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

- Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: La enoxaparina sódica puede ser administrada por vía subcutánea ya sea como una inyección única de 1.5 mg/kg o como inyecciones dos veces al día de 1 mg/kg. En los pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1 mg/kg administrada dos veces al día. El tratamiento con la enoxaparina sódica es usualmente prescrito para un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con la enoxaparina sódica debe continuarse hasta que sea alcanzado un efecto anticoagulante terapéutico (Razón Internacional de Normalización (INR) de 2 a 3).

- Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q: 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

- Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica. Para los pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis debe reducirse a 0.5 mg/kg para doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una

Sesión de 4 horas, sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo normal, debe administrarse una dosis adicional de 0.5 a 1 mg/kg.

- Insuficiencia renal: Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $\geq$ 30 mL/min), en caso de dosis terapéutica se disminuye de 1 mg/kg cada 12 horas a 1 mg/kg una vez al día o 1.5 mg/kg una vez al día a 1 mg/kg una vez al día y para la dosis profiláctica se reduce de 40 mg/día a 20 mg/día, ya que la exposición de enoxaparina sódica ésta incrementada significativamente en este grupo de pacientes.

- Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Vía de Administración: Solucion inyectable

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000750 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.15., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto radicado bajo el número de la referencia

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

3.1.3.18. AVONEX® INTERFERÓN BETA-1A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19977936
 Radicado : 2016118652
 Fecha : 26/08/2016
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

en asociación al interferón. Aconseje que se informe de inmediato a su médico cualquier síntoma de depresión y/o idea suicida. Controle estrechamente a los pacientes que muestren depresión durante el tratamiento con Avonex® y trate adecuadamente. Considere suspender Avonex®

Epilepsia y en pacientes en tratamiento con antiepilépticos, particularmente si no está adecuadamente controlado.

Insuficiencia renal, insuficiencia hepática grave, mielosupresión severa.

Síndrome Nefrótico:

Se han reportado casos de síndrome nefrótico con diferentes grados de nefropatía, incluyendo glomerulonefritis focal y segmental, enfermedad de cambios mínimos, glomerulonefritis membrano-proliferativa y glomerulonefritis membranosa durante el tratamiento con productos de interferón beta. Los eventos se reportaron en diferentes momentos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con el interferón beta.

Se recomienda el monitoreo periódico de los signos y síntomas tempranos, por ejemplo, edema, proteinuria y alteración de la función renal, especialmente en los pacientes con alto riesgo de enfermedad renal. Se requiere el tratamiento inmediato del síndrome nefrótico y se debe considerar la discontinuación del tratamiento con Avonex®

Microangiopatía Trombótica:

Con el uso de interferones beta, se han reportado casos de microangiopatía trombótica manifestadas como púrpura trombocitopénica trombótica o síndrome urémico hemolítico, incluyendo casos fatales.

Los eventos se reportaron en diferentes momentos durante el tratamiento y puede ocurrir varias semanas o años después de iniciado el tratamiento con el interferón beta.

Las manifestaciones clínicas tempranas incluyen trombocitopenia, hipertensión de inicio nuevo y alteración de la función renal. Si se observan manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica, se recomienda la realización de pruebas de la cantidad de plaquetas, concentración de deshidrogenasa láctica sérica, esquistocitos (fragmentación eritrocitaria) en un frotis de sangre y de la función renal. Si se diagnostica microangiopatía trombótica, se requerirá de un tratamiento inmediato (que puede considerar la exanguíneo transfusión). Se recomienda la discontinuación inmediata de Avonex®

Durante la postcomercialización, se registraron casos de lesión hepática con elevación de enzimas hepáticas, hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática, en pacientes en tratamiento con interferón beta. En algunos casos, junto a otros medicamentos asociados

temporal con las inyecciones y pueden reaparecer con las inyecciones posteriores. En algunos casos, estos síntomas se asocian a síntomas seudogripales.

La frecuencia de las reacciones adversas se expresa en pacientes/año, de acuerdo con las siguientes categorías:

- * Muy frecuente ($\geq 1/10$ pacientes-año)
- * Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes-año)
- * Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ pacientes-año)
- * Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$ pacientes-año)
- * Muy raras ($< 1/10,000$ paciente-año)
- * Frecuencia no conocida (No puede estimarse con los datos disponibles).

La unidad paciente-tiempo es la sumatoria de las unidades individuales de tiempo que el paciente del estudio fue expuesto a Avonex® previo a experimentar la reacción adversa. Por ejemplo, 100 personas-año pueden ser interpretadas como una reacción observada en 100 pacientes que estuvieron en tratamiento durante un año o en 200 pacientes que estuvieron en tratamiento durante medio año.

En la siguiente tabla se enlistan las reacciones adversas identificadas en estudios (Estudios clínicos y observacionales con un período de seguimiento de dos a seis años) y otras reacciones adversas identificadas a través de la notificación espontánea tras la comercialización, con una frecuencia desconocida.

Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas reportadas en estudios y/o postcomercialización según su frecuencia:

Exploraciones complementarias Frecuentes	Disminución del recuento linfocitario, disminución del recuento de neutrófilos y disminución del hematocrito, incremento del potasio sérico y del nitrógeno ureico sanguíneo.
Poco frecuentes	Disminución del recuento plaquetario.
Frecuencia no conocida	Aumento o disminución de peso, pruebas de función hepática anormales.
Trastornos cardíacos Frecuencia no conocidas	Cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, arritmia y taquicardia
Trastornos sanguíneos y linfáticos	Pancitopenia, trombocitopenia

Frecuencia no conocida Raros	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico*
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes Frecuentes Frecuencia no conocida	Cefalea ² Espasticidad muscular, hipoestesia Síntomas neurológicos, síncope ³ , hipertonía, mareo, parestesias, convulsiones, migraña
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales Frecuentes Raras	Rinorrea Disnea
Trastornos gastrointestinales Frecuentes	Vómitos, diarrea, náuseas ²
Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Exantema, incremento de la sudoración, contusión Alopecia Edema angioneurótico, prurito, exantema vesicular, urticaria, empeoramiento de la psoriasis
Trastornos músculo esqueléticos y tejido conjuntivo Frecuentes Frecuencia no conocida	Calambres musculares, dolor cervical, mialgia ² , artralgia, dolor en extremidades, dolor torácico, rigidez muscular, rigidez osteoarticular. Lupus eritematoso sistémico, debilidad muscular, artritis
Trastornos renales y urinarios Raros	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis
Trastornos endocrinos Frecuencia no conocida	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos metabólicos y nutricionales Frecuentes	Anorexia
Infecciones Frecuencia no conocida	Absceso en el sitio de inyección ¹
Trastornos vasculares Frecuentes Frecuencia no conocida	Bochornos/Rubor Facial Vasodilatación
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración Muy frecuentes	Síntomas seudogripales ² , pirexia ² , escalofríos ² , sudoración ²

Frecuentes	En el sitio de inyección: dolor, eritema, equimosis. Astenia ² , dolor, fatiga ² , malestar, sudoración nocturna
Poco frecuentes	Ardor en el sitio de inyección
Frecuencia no conocida	En el sitio de inyección: edema, celulitis ¹ , necrosis, hemorragia Dolor torácico
Trastornos del sistema inmune	Reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacciones de hipersensibilidad (angioedema, disnea, urticaria, exantema, exantema pruriginoso)
Frecuencia no conocida	
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática, hepatitis, hepatitis autoinmune
Frecuencia no conocida	
Trastornos del sistema reproductivo y glándulas mamarias	Metrorragia, menorragia
Poco frecuentes	
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio
Frecuentes	Suicidio, psicosis, ansiedad, confusión, labilidad emocional
Frecuencia no conocida	

* Reacción de clase de interferones beta

- 1 Se han reportado reacciones en el sitio de administración, incluyendo dolor, edema y casos muy raros de absceso o celulitis que pueden haber requerido intervención quirúrgica.
- 2 La frecuencia de presentación es mayor al inicio del tratamiento.
- 3 Un episodio de síncope puede ocurrir después de la administración de Avonex[®]. Usualmente es un único episodio que aparece al inicio del tratamiento y que no se repite con las administraciones posteriores.

Población Pediátrica:

Los datos limitados publicados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 a 16 años recibiendo tratamiento con Avonex[®] 30 microgramos IM, una vez por semana, es similar al observado en adultos.

Interacciones:

- * No se han realizado estudios convencionales de interacción en humanos.
- * La interacción de Avonex[®] con corticosteroides o con la hormona adrenocorticotropina (ACTH) no ha sido estudiada sistemáticamente.
- * Los estudios clínicos indican que a los pacientes con EM se les puede administrar Avonex[®] y corticosteroides o ACTH durante las recaídas o recidivas.
- * Se ha demostrado que los interferones reducen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P450 en humanos y animales. Se evaluó el efecto de la administración de altas dosis de Avonex[®] sobre el metabolismo P450-

dependiente en monos y no se observaron cambios en la capacidad del metabolismo hepático. Se debe tener precaución cuando se administre Avonex® en combinación con otros medicamentos que tienen un índice terapéutico estrecho y que son ampliamente dependientes del sistema del citocromo P450 para su depuración, e.g. antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la enfermedad.

Adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la EM recidivante es de 30 µg (0,5mL - jeringa prellenada/pluma con jeringa prellenada), administrada vía intramuscular (IM), inyectada 1 vez a la semana. No se ha observado ningún beneficio adicional mediante la administración de una dosis más alta (60 µg) una vez a la semana.

Ajuste de la dosis (Titulación):

A fin de ayudar a los pacientes a reducir la incidencia y gravedad de los síntomas seudogripales, al iniciarse el tratamiento puede efectuarse una fase de ajuste de la dosis de Avonex® jeringa prellenada.

El ajuste de la dosis puede realizarse usando Avonex® jeringa prellenada con incrementos de ¼ de la dosis por semana hasta alcanzar la dosis completa (30 µg/semana) a la cuarta semana.

Titulación de la dosis

Semana	Esquema
Semana 1	¼ dosis
Semana 2	½ dosis
Semana 3	¾ dosis
Semana 4	Dosis completa (30 µg/semana)

Una vez que se alcance la dosis completa, si se desea, los pacientes pueden comenzar a utilizar Avonex® pluma con jeringa prellenada (Pen) o continuar con Avonex® jeringa prellenada.

Antes de la inyección, y durante un período adicional de 24 horas tras cada inyección, el uso de un analgésico antipirético es también aconsejable para disminuir los síntomas seudogripales asociados con la administración de Avonex®. Estos síntomas generalmente se presentan durante los primeros meses de tratamiento.

Población Pediátrica:

- Inserto para la presentación de Pluma Pen con Jeringa Prellenada, Versión: 2, Fecha de la Versión: 23-Feb-2015 Folio (45 - 57)
- IPP Versión: 2, Fecha de la Versión: 23-Feb-2015 Folio (19 - 33)

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.

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACEUTICA

3.1.5.1 TIOLCHICOSIDO

Expediente : 20117307
 Radicado : 2016145282
 Fecha : 13/10/2016
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada 100 g de gel contiene 0.25 g de Tiocolchicósido

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Está indicado solo o como adyuvante en el tratamiento sintomático del espasmo o contractura muscular estriada dolorosa o no, asociada a afecciones traumatológicas, reumáticas y neurológicas espásticas como tortícolis, dorsalgia, lumbalgia, hipertonía espástica, etc., trastornos vertebrales degenerativos como espondilartrosis o artrosis lumbar y rehabilitación funcional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al tiocolchicósido o hipersensibilidad conocida a las colchicinas, embarazo, lactancia, mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados o parejas (hombre y mujer) que estén intentando un embarazo, pacientes menores de 16 años.

No debe administrarse durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento

Precauciones y advertencias:

Pueden ocurrir reacciones de fotosensibilidad, aneuploidea, reacciones anafilácticas como prurito, urticaria, edema angioneurótico, dolor de cabeza, diarrea, dispepsia, gastralgia, náusea y vómito. Eventualmente se podrían presentar mareos leves o

somnolencia. Estos síntomas ocurren al inicio del tratamiento, son aislados y se resuelven usualmente en forma espontánea.

Tiocolchicosido puede presentar una actividad epileptogénica potencial, por lo que se debe evitar su uso en pacientes con epilepsia o en riesgo de convulsiones, con daño cerebral agudo o con posible daño o alteración de la barrera hematoencefálica. Se deberá tener especial precaución en pacientes geriátricos con deterioro de la función renal o hepática. Reducir la posología cuando sea necesario en caso de diarrea.

El Tiocolchicosido no debe utilizarse en el tratamiento de trastornos músculo esquelético de carácter crónico. - Los estudios preclínicos demostraron que el metabolito M2 del Tiocolchicosido (SL59.0955) indujo aneuploidia (es decir, un número desigual de cromosomas en células que se dividen) en concentraciones próximas a la exposición humana observada con dosis de 8 mg dos veces al día por vía oral. La aneuploidia se considera un factor de riesgo para la teratogenicidad, la toxicidad embrio-fetal, el aborto espontáneo y la reducción de la fertilidad masculina, así como un posible factor de riesgo para el cáncer.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Malestar
- Agitación, desvanecimiento
- Reacciones alérgicas en la piel
- Niveles aumentados de transaminasas hepáticas (enzimas hepáticas),
- Dolor o ardor de estómago, diarrea, náuseas, vómitos
- Hipotensión (disminución de la tensión arterial).

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que oscilan, entre una simple erupción cutánea (enrojecimiento o inflamación de la piel) o una urticaria (ronchas) y shock anafiláctico (tipo de reacción alérgica grave).

En este caso es necesario interrumpir el tratamiento inmediatamente y consultar a su médico.

- Somnolencia
- Hepatotoxicidad (toxicidad del hígado) e ictericia (color amarillento de piel y mucosas).
- Hipoglucemia (niveles reducidos de glucosa en sangre).
- Trombocitopenia (reducción de plaquetas en sangre), agranulocitosis, leucopenia, neutropenia

(Alteraciones de los glóbulos blancos en sangre), anemia hemolítica (disminución de glóbulos rojos en sangre).

- Piuria estéril (orina turbia), efectos adversos del riñón.
- Se han notificado muy raramente casos de reacciones graves en la piel.

Interacciones: No se han reportado. Puede utilizarse en forma conjunta con analgésicos, antiinflamatorios, vitaminas neurotropas del complejo B, etc.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y Posología

Administración tópica: Para uso externo exclusivamente

Aplicar sobre el área a tratar cada 12 horas veces al día en masaje hasta conseguir total absorción del producto. No exceder su uso por más de 7 días.

Almacenar a temperatura ambiente inferior a 30 °C.

Grupo Etario:

Hombres y Mujeres, mayores de 16 años.

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 nueva forma farmacéutica y nueva concentración
- Información para rprescribir allegada mediante el radicado de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos que sustenten la eficacia y seguridad del producto de la referencia por la vía propuesta, por cuanto lo presentado no permite un análisis adecuado sobre la real utilidad en la forma farmacéutica solicitada.

3.1.5.2 GIRALMET

Expediente : 20117434
 Radicado : 2016146314
 Fecha : 14/10/2016
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada gota contiene 25 µg de colecalciferol (1000 U.I.)

Forma farmacéutica: Solución oral gotas

Indicaciones: Está indicado como coadyuvante de la prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D: raquitismo, osteomalacia. Prevención y tratamiento de la osteoporosis en pacientes con una dieta inadecuada de vitamina D y/o calcio.

Contraindicaciones: Giralmet está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de este medicamento; pacientes con hipercalcemia, hipervitaminosis D y osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Asimismo debe valorarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con: Aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, hiperfosfatemia, hipersensibilidad a la vitamina D, insuficiencia renal y sarcoidosis.

Precauciones y advertencias:

Embarazo: La administración excesiva de vitamina D puede ser riesgosa para la madre y el feto. Las embarazadas con hipersensibilidad a los efectos de la vitamina D pueden presentar hipercalcemia e hipoparatiroidismo; los lactantes, un síndrome de facies particular (tipi diablo), retardo mental y estenosis de aorta congénita. Lactancia: Si bien pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D están presentes en la leche materna, no se han detectado problemas en humanos con la ingesta de los requerimientos diarios normales. Algunos lactantes pueden ser hipersensibles aún a bajas dosis de Vitamina D.

Uso pediátrico: En niños con una administración diaria prolongada de 1.800 UI de vitamina D, puede detenerse el crecimiento. El uso pediátrico debe efectuarse bajo estricta vigilancia médica.

En ancianos: Las respuestas a la vitamina D y sus análogos, son similares a las observadas en adultos jóvenes. Los pacientes bajo terapia anticonvulsiva pueden requerir suplementos de vitamina D para prevenir la osteomalacia.

La administración de Giralmet debe realizarse bajo supervisión médica.

El margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica es estrecho. El ajuste de la dosis debe realizarse tan pronto se observe una mejoría clínica.

Debe reajustarse el consumo dietético de alimentos fortificados con vitamina D para evitar los trastornos de la sobredosificación de vitamina D o análogos.

Reacciones adversas:

La ingestión excesiva de vitamina D ya sea en una sola dosis o en tratamientos prolongados puede producir una severa intoxicación. La hipercalcemia inducida por la

administración crónica de vitamina D puede originar una calcificación vascular generalizada, nefrocalcinosis y calcificación de otros tejidos blandos lo que puede producir hipertensión y daño renal. Estos efectos pueden aparecer principalmente cuando la hipercalcemia es acompañada por hiperfosfatemia.

En casos de intoxicación por vitamina D puede ocurrir la muerte por daño renal o vascular. Las dosis que pueden causar toxicidad varían con la sensibilidad de cada individuo. Las principales reacciones adversas observadas son: Constipación (más frecuente en niños), diarrea, sequedad de boca, cefalea, aumento de la sed, anorexia, náuseas, vómitos, cansancio. En casos severos: Dolor óseo, hipertensión arterial, turbidez en la orina, prurito, dolores musculares, pérdida de peso y/o convulsiones

Interacciones:

Los bifosfonatos (como el Pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida, empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D. Los antiácidos a base de sales de aluminio disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D.

Los barbitúricos y fármacos anticonvulsivantes pueden reducir el efecto de la vitamina D por la aceleración de su metabolismo hepático enzimático-inducido.

En el tratamiento de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina si se administran conjuntamente.

Los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

La colestiramina, colestipol y/o aceites minerales disminuyen la absorción intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban coadministrarse, se deben incrementar la dosis de vitamina D adecuadamente.

En pacientes digitalizados la coadministración de vitamina D puede ocasionar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales conteniendo fosfatos pueden inducir riesgo de hiperfosfatemia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

La posología de la vitamina D debe ajustarse en cada caso de acuerdo al criterio médico.

Lactantes, niños y adolescentes: En lactantes alimentados con pecho materno exclusivo se recomiendan 200 UI diarias, es decir 2 gotas cada 10 días. Para lactantes mayores de 6 meses con posible deficiencia de vitamina D por falta de aporte o de exposición solar, se recomiendan 400 UI diarias, es decir 3 gotas por semana.

En los casos de raquitismo por déficit de vitamina D, se recomiendan 600 a 1200 UI diarias hasta la mejoría clínica, y luego continuar con 400 UI diarias (3 gotas por semana) hasta la curación.

Adultos: Para prevención de la deficiencia de vitamina D, se recomiendan 400 UI diarias (3 gotas por semana). Para la prevención de osteomalacia por falta de aporte de vitamina D o de exposición a la luz solar, se recomiendan 400 a 800 UI diarias (3 a 6 gotas por semana).

Para el tratamiento de la osteomalacia se recomiendan 1200 a 2400 UI diarias (8 a 17 gotas por semana). Estas dosis se administrarán durante 7 a 10 días, hasta que los niveles plasmáticos de calcio y fósforo sean normales.

Ancianos: En los casos de deficiencia de vitamina D por falta de aporte, falta de exposición a la luz solar o mal absorción, se recomiendan 200 UI diarias (2 gotas cada 10 días)

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 forma farmacéutica y 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 gota contiene 25 µg de colecalciferol (1000 U.I.)

Forma farmacéutica: Solución oral gotas

Indicaciones: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D: raquitismo, osteomalacia. Prevención y tratamiento de la osteoporosis en pacientes con una dieta inadecuada de vitamina D y/o calcio.

Contraindicaciones: Giralmet está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de este medicamento; pacientes con hipercalcemia, hipervitaminosis D y osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Asimismo debe valorarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con: Aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, hiperfosfatemia, hipersensibilidad a la vitamina D, insuficiencia renal y sarcoidosis.

Precauciones y advertencias:

Embarazo: La administración excesiva de vitamina D puede ser riesgosa para la madre y el feto. Las embarazadas con hipersensibilidad a los efectos de la vitamina D pueden presentar hipercalcemia e hipoparatiroidismo; los lactantes, un síndrome de facies particular (tipi diablo), retardo mental y estenosis de aorta congénita. **Lactancia:** Si bien pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D están presentes en la leche materna, no se han detectado problemas en humanos con la ingesta de los requerimientos diarios normales. Algunos lactantes pueden ser hipersensibles aún a bajas dosis de Vitamina D.

Uso pediátrico: En niños con una administración diaria prolongada de 1.800 UI de vitamina D, puede detenerse el crecimiento. El uso pediátrico debe efectuarse bajo estricta vigilancia médica.

En ancianos: Las respuestas a la vitamina D y sus análogos, son similares a las observadas en adultos jóvenes. Los pacientes bajo terapia anticonvulsiva pueden requerir suplementos de vitamina D para prevenir la osteomalacia.

La administración de Giralmet debe realizarse bajo supervisión médica.

El margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica es estrecho. El ajuste de la dosis debe realizarse tan pronto se observe una mejoría clínica.

Debe reajustarse el consumo dietético de alimentos fortificados con vitamina D para evitar los trastornos de la sobredosificación de vitamina D o análogos.

El medicamento no reemplaza la dieta balanceada, la actividad física regular y la exposición solar adecuada.

Reacciones adversas:

La ingestión excesiva de vitamina D ya sea en una sola dosis o en tratamientos prolongados puede producir una severa intoxicación. La hipercalcemia inducida por la administración crónica de vitamina D puede originar una calcificación vascular generalizada, nefrocalcinosis y calcificación de otros tejidos blandos lo que puede producir hipertensión y daño renal. Estos efectos pueden aparecer principalmente cuando la hipercalcemia es acompañada por hiperfosfatemia.

En casos de intoxicación por vitamina D puede ocurrir la muerte por daño renal o vascular. Las dosis que pueden causar toxicidad varían con la sensibilidad de cada individuo. Las principales reacciones adversas observadas son: Constipación (más frecuente en niños), diarrea, sequedad de boca, cefalea, aumento de la sed, anorexia, náuseas, vómitos, cansancio. En casos severos: Dolor óseo,

hipertensión arterial, turbidez en la orina, prurito, dolores musculares, pérdida de peso y/o convulsiones

Interacciones:

Los bifosfonatos (como el Pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida, empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D. Los antiácidos a base de sales de aluminio disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D.

Los barbitúricos y fármacos anticonvulsivantes pueden reducir el efecto de la vitamina D por la aceleración de su metabolismo hepático enzimático-inducido.

En el tratamiento de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina si se administran conjuntamente.

Los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

La colestiramina, colestipol y/o aceites minerales disminuyen la absorción intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban coadministrarse, se deben incrementar la dosis de vitamina D adecuadamente.

En pacientes digitalizados la coadministración de vitamina D puede ocasionar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales conteniendo fosfatos pueden inducir riesgo de hiperfosfatemia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

La posología de la vitamina D debe ajustarse en cada caso de acuerdo al criterio médico.

Lactantes, niños y adolescentes: En lactantes alimentados con pecho materno exclusivo se recomiendan 200 UI diarias, es decir 2 gotas cada 10 días. Para lactantes mayores de 6 meses con posible deficiencia de vitamina D por falta de aporte o de exposición solar, se recomiendan 400 UI diarias, es decir 3 gotas por semana.

En los casos de raquitismo por déficit de vitamina D, se recomiendan 600 a 1200 UI diarias hasta la mejoría clínica, y luego continuar con 400 UI diarias (3 gotas por semana) hasta la curación.

Adultos: Para prevención de la deficiencia de vitamina D, se recomiendan 400 UI diarias (3 gotas por semana). Para la prevención de osteomalacia por falta de aporte

de vitamina D o de exposición a la luz solar, se recomiendan 400 a 800 UI diarias (3 a 6 gotas por semana).

Para el tratamiento de la osteomalacia se recomiendan 1200 a 2400 UI diarias (8 a 17 gotas por semana). Estas dosis se administrarán durante 7 a 10 días, hasta que los niveles plasmáticos de calcio y fósforo sean normales.

Ancianos: En los casos de deficiencia de vitamina D por falta de aporte, falta de exposición a la luz solar o mal absorción, se recomiendan 200 UI diarias (2 gotas cada 10 días)

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 8.2.6.0.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.

3.1.5.3 GIRALMET

Expediente : 20117433
 Radicado : 2016146307
 Fecha : 14/10/2016
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada frasco de 2 mL contiene 2.5mg (Equivale a 100.000 U.I.) de Colecalciferol

Forma farmacéutica: Solución oral unidosis

Indicaciones: Está indicado como coadyuvante de la prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D: raquitismo, osteomalacia. Prevención y tratamiento de la osteoporosis en pacientes con una dieta inadecuada de vitamina D y/o calcio.

Contraindicaciones: Giralmet está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de este medicamento; pacientes con hipercalcemia, hipervitaminosis D y osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Asimismo debe valorarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con: Aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, hiperfosfatemia, hipersensibilidad a la vitamina D, insuficiencia renal y sarcoidosis.

Precauciones y advertencias:

Embarazo: La administración excesiva de vitamina D puede ser riesgosa para la madre y el feto. Las embarazadas con hipersensibilidad a los efectos de la vitamina D pueden presentar hipercalcemia e hipoparatiroidismo; los lactantes, un síndrome de facies particular (tipi diablo), retardo mental y estenosis de aorta congénita.

Lactancia: Si bien pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D están presentes en la leche materna, no se han detectado problemas en humanos con la ingesta de los requerimientos diarios normales. Algunos lactantes pueden ser hipersensibles aún a bajas dosis de Vitamina D.

Uso pediátrico: En niños con una administración diaria prolongada de 1.800 UI de vitamina D, puede detenerse el crecimiento. El uso pediátrico debe efectuarse bajo estricta vigilancia médica.

En ancianos: Las respuestas a la vitamina D y sus análogos, son similares a las observadas en adultos jóvenes. Los pacientes bajo terapia anticonvulsiva pueden requerir suplementos de vitamina D para prevenir la osteomalacia.

La administración de Giralmet debe realizarse bajo supervisión médica.

El margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica es estrecho. El ajuste de la dosis debe realizarse tan pronto se observe una mejoría clínica.

Debe reajustarse el consumo dietético de alimentos fortificados con vitamina D para evitar los trastornos de la sobredosificación de vitamina D o análogos.

Reacciones adversas:

La ingestión excesiva de vitamina D ya sea en una sola dosis o en tratamientos prolongados puede producir una severa intoxicación. La hipercalcemia inducida por la administración crónica de vitamina D puede originar una calcificación vascular generalizada, nefrocalcinosis y calcificación de otros tejidos blandos lo que puede producir hipertensión y daño renal. Estos efectos pueden aparecer principalmente cuando la hipercalcemia es acompañada por hiperfosfatemia.

En casos de intoxicación por vitamina D puede ocurrir la muerte por daño renal o vascular. Las dosis que pueden causar toxicidad varían con la sensibilidad de cada individuo. Las principales reacciones adversas observadas son: Constipación (más frecuente en niños), diarrea, sequedad de boca, cefalea, aumento de la sed, anorexia, náuseas, vómitos, cansancio. En casos severos: Dolor óseo, hipertensión arterial, turbidez en la orina, prurito, dolores musculares, pérdida de peso y/o convulsiones.

Interacciones:

Los bifosfonatos (como el Pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida, empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D. Los antiácidos a base de sales de aluminio disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D.

Los barbitúricos y fármacos anticonvulsivantes pueden reducir el efecto de la vitamina D por la aceleración de su metabolismo hepático enzimático-inducido.

En el tratamiento de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina si se administran conjuntamente.

Los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

La colestiramina, colestipol y/o aceites minerales disminuyen la absorción intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban coadministrarse, se deben incrementar la dosis de vitamina D adecuadamente.

En pacientes digitalizados la coadministración de vitamina D puede ocasionar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales conteniendo fosfatos pueden inducir riesgo de hiperfosfatemia.

Vía de administración: Vía Oral

Dosificación y Grupo Etario:

La posología de la vitamina D debe ajustarse en cada caso de acuerdo al criterio médico.

Prevención del raquitismo en niños de hasta 5 años:

La dosis recomendada es de un frasco de Giralmet cada tres meses hasta el quinto año de vida. Esta dosis se puede incrementar al doble en casos en que el niño se exponga poco al sol. No exceder los 10 a 15mg por año (o sea 4 a 6 frascos por año).

Profilaxis de la carencia de vitamina D en niños mayores y adolescentes:

La dosis recomendada es de un frasco de Giralmet cada 3 meses en períodos de escaso sol.

Prevención de la carencia de vitamina D en mujeres embarazadas:

La dosis recomendada de Giralmet es de un frasco en una toma única cercana al 6to. mes de embarazo.

Prevención de la carencia de vitamina D en el adulto y personas de edad avanzada:

La dosis recomendada es de un frasco de Giralmet cada 3 meses.

Tratamiento de la carencia de vitamina D en adultos y personas de edad avanzada:
La dosis recomendada es de 1 a 2 frascos de Giralmet por mes.

El contenido del frasco se puede administrar puro o diluido en un poco de agua o en la leche del biberón.

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 forma farmacéutica y 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 frasco de 2 mL contiene 2.5mg (Equivale a 100.000 U.I.) de Colecalciferol

Forma farmacéutica: Solución oral unidosis

Indicaciones: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D: raquitismo, osteomalacia. Prevención y tratamiento de la osteoporosis en pacientes con una dieta inadecuada de vitamina D y/o calcio.

Contraindicaciones: Giralmet está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de este medicamento; pacientes con hipercalcemia, hipervitaminosis D y osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Asimismo debe valorarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con: Aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, hiperfosfatemia, hipersensibilidad a la vitamina D, insuficiencia renal y sarcoidosis.

Precauciones y advertencias:

Embarazo: La administración excesiva de vitamina D puede ser riesgosa para la madre y el feto. Las embarazadas con hipersensibilidad a los efectos de la vitamina D pueden presentar hipercalcemia e hipoparatiroidismo; los lactantes, un síndrome de facies particular (tipi diablo), retardo mental y estenosis de aorta congénita.

Lactancia: Si bien pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D están presentes en la leche materna, no se han detectado problemas en humanos con la ingesta de los requerimientos diarios normales. Algunos lactantes pueden ser hipersensibles aún a bajas dosis de Vitamina D.

Uso pediátrico: En niños con una administración diaria prolongada de 1.800 UI de vitamina D, puede detenerse el crecimiento. El uso pediátrico debe efectuarse bajo estricta vigilancia médica.

En ancianos: Las respuestas a la vitamina D y sus análogos, son similares a las observadas en adultos jóvenes. Los pacientes bajo terapia anticonvulsiva pueden requerir suplementos de vitamina D para prevenir la osteomalacia.

La administración de Giralmet debe realizarse bajo supervisión médica.

El margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica es estrecho. El ajuste de la dosis debe realizarse tan pronto se observe una mejoría clínica.

Debe reajustarse el consumo dietético de alimentos fortificados con vitamina D para evitar los trastornos de la sobredosificación de vitamina D o análogos.

El medicamento no reemplaza la dieta balanceada, la actividad física regular y la exposición solar adecuada.

Reacciones adversas:

La ingestión excesiva de vitamina D ya sea en una sola dosis o en tratamientos prolongados puede producir una severa intoxicación. La hipercalcemia inducida por la administración crónica de vitamina D puede originar una calcificación vascular generalizada, nefrocalcinosis y calcificación de otros tejidos blandos lo que puede producir hipertensión y daño renal. Estos efectos pueden aparecer principalmente cuando la hipercalcemia es acompañada por hiperfosfatemia.

En casos de intoxicación por vitamina D puede ocurrir la muerte por daño renal o vascular. Las dosis que pueden causar toxicidad varían con la sensibilidad de cada individuo. Las principales reacciones adversas observadas son: Constipación (más frecuente en niños), diarrea, sequedad de boca, cefalea, aumento de la sed, anorexia, náuseas, vómitos, cansancio. En casos severos: Dolor óseo, hipertensión arterial, turbidez en la orina, prurito, dolores musculares, pérdida de peso y/o convulsiones.

Interacciones:

Los bifosfonatos (como el Pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida, empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D. Los antiácidos a base de sales de aluminio disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D.

Los barbitúricos y fármacos anticonvulsivantes pueden reducir el efecto de la vitamina D por la aceleración de su metabolismo hepático enzimático-inducido.

En el tratamiento de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina si se administran conjuntamente.

Los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

La colestiramina, colestipol y/o aceites minerales disminuyen la absorción intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban coadministrarse, se deben incrementar la dosis de vitamina D adecuadamente.

En pacientes digitalizados la coadministración de vitamina D puede ocasionar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales conteniendo fosfatos pueden inducir riesgo de hiperfosfatemia.

Vía de administración: Vía Oral

Dosificación y Grupo Etario:

La posología de la vitamina D debe ajustarse en cada caso de acuerdo al criterio médico.

Prevención del raquitismo en niños de hasta 5 años:

La dosis recomendada es de un frasco de Giralmet cada tres meses hasta el quinto año de vida. Esta dosis se puede incrementar al doble en casos en que el niño se exponga poco al sol. No exceder los 10 a 15mg por año (o sea 4 a 6 frascos por año).

Profilaxis de la carencia de vitamina D en niños mayores y adolescentes:

La dosis recomendada es de un frasco de Giralmet cada 3 meses en períodos de escaso sol.

Prevención de la carencia de vitamina D en mujeres embarazadas:

La dosis recomendada de Giralmet es de un frasco en una toma única cercana al 6to. mes de embarazo.

Prevención de la carencia de vitamina D en el adulto y personas de edad avanzada:

La dosis recomendada es de un frasco de Giralmet cada 3 meses.

Tratamiento de la carencia de vitamina D en adultos y personas de edad avanzada:

La dosis recomendada es de 1 a 2 frascos de Giralmet por mes.

El contenido del frasco se puede administrar puro o diluido en un poco de agua o en la leche del biberón.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.6.0.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.

**3.1.5.4. LEVETIRACETAM JUSTE 250 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 500 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 750 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 1000 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE**

Expediente : 20108651
Radicado : 2016055355
Fecha : 27/04/2016
Interesado : Juste S.A.Q.F
Fabricante : Desitin arzneimittel GMBH

Composición : Cada sobre contiene 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg de levetiracetam

Forma farmacéutica: Granulado recubierto en sobre

Indicaciones: Levetiracetam Juste está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam Juste está indicado como terapia concomitante:

- en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.

- en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6 de la ficha técnica.

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia renal:

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis (ver la sección 4.2).

Suicidio:

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica:

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y en niños menores de 6 años.

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de reacciones adversas que se muestra más abajo se basa en el análisis del conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo en todas las

indicaciones estudiadas, con un total de 3.416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos se complementan con el uso de levetiracetam en los correspondientes ensayos de extensión abierta, así como con la experiencia post-comercialización. El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia.

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes > 1 mes) y en la experiencia post-comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

<u>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</u>	<u>Frecuencia</u>			
	<u>Muy frecuente</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	Nasofaringitis	---	---	Infección
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	---	---	Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	---	---	---	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	---	Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	---	Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio, ideación suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional,	Suicidio completado, trastornos de la personalidad, pensamiento anormal.

			ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación.	
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia
<u>Trastornos oculares</u>	---	---	Diplopía, visión borrosa	---
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	---	Vértigo	---	---
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	---	Tos	---	---
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	---	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas	---	Pancreatitis
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	---	---	Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	---	Rash	Alopecia, eczema, prurito	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	---	---	Debilidad muscular, mialgia	---
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	---	Astenia/fatiga	---	---
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	---	---	Lesión	---

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam.

En algunos de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Población pediátrica:

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4-16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 años han sido expuestos en un estudio de seguridad post-autorización. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo con levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4 %), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no era diferente (no era inferior) a placebo con respecto al cambio en la puntuación de base en la escala “Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite” en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam.

Sin embargo los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su comportamiento y función emocional; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos:

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam. Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo los datos sugieren un 20% de incremento del aclaramiento de levetiracetam en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. De cualquier modo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato:

Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de digoxina y de warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Laxantes:

Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol:

El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

Terapia concomitante en adultos (≥ 18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

Supresión del tratamiento:

Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500

mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en lactantes mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deben exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en lactantes menores de 6 meses: las reducciones de dosis no deben exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal:

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal.

Para pacientes adultos, referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad(años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{ASC del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Tabla 1: Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis ⁽¹⁾	---	500 a 1.000 mg una vez al día ⁽²⁾

(1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

El CLcr en ml/min/1,73 m² se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes jóvenes, niños y lactantes utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times \text{ks}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 en recién nacidos a término hasta 1 año de edad; ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones

Tabla 2: Ajuste de la dosificación en lactantes, niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia ⁽¹⁾	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses de edad	Lactantes de 6 a 23 meses de edad, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	> 80	7 a 21 mg/Kg (0,07 a 0,21 ml/kg) dos veces al día	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) dos veces al día	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg (0,035 a 0,105 ml/kg) dos veces al día	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día

Grave	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) dos veces al día	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	---	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) una vez al día ^{(2) (4)}	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día ^{(3) (5)}

(1) Levetiracetam solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres

(2) Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(3) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam

(4) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).

(5) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 ml/min/1,73 m².

Población pediátrica:

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con el peso y la dosis.

La formulación en granulados recubiertos no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en esta población. Además, las concentraciones de granulados recubiertos en sobres no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesen menos de 25 kg o para la administración de dosis por debajo de 250 mg. En estos casos se debe utilizar Levetiracetam solución oral.

Monoterapia:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años.

No hay datos disponibles.

Terapia concomitante en lactantes de 6 a 23 meses, niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

En niños a partir de 6 años de edad se debe utilizar levetiracetam en solución oral para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres.

Se debe utilizar la dosis menor eficaz.

La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Terapia concomitante en lactantes desde 1 mes a menos de 6 meses de edad:

La solución oral es la formulación que debe usarse en lactantes.

Forma de administración:

Los gránulos recubiertos se administran por vía oral, tragados con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La dosis diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

Los gránulos recubiertos pueden también suspenderse en al menos 10 ml de agua, agitando un mínimo de 2 minutos y ser administrados por alimentación a través de sonda, que debe aclararse dos veces con 10 ml de agua inmediatamente después de la administración. Si se utiliza este método de administración, la suspensión debe prepararse justo antes de su administración.

Cada sobre es para una sola dosis.

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 de la nueva forma farmacéutica para el producto 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 dificultó el estudio para ésta sesión.

3.1.6 NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1 HIDROFEROL 0,266 mg CÁPSULAS BLANDAS

Expediente : 20116777
Radicado : 2016139758
Fecha : 05/10/2016
Interesado : Faes Farma S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D),

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas

Indicaciones: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones:

- Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis
- En pacientes con síndrome de malabsorción
- Osteodistrofia renal
- Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalciuria (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina).
- Litiasis cálcica.
- Hipervitaminosis D

Precauciones y advertencias:

- Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-calciferol y de calcio.

- Insuficiencia hepática o biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares.
- Insuficiencia renal: Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos.
- Insuficiencia cardíaca: Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento.
- Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxilasa va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol.
- Cálculos renales: Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos.
- En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia.
- Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn.
- Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio.
- El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación.
- Interferencias con pruebas analíticas: Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas:

Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-deshidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D.

Advertencias sobre excipientes: Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: Trastornos endocrinos: Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, hipercalcemia. Trastornos del sistema nervioso: Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. Trastornos oculares: En raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. Trastornos cardíacos: En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas. Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progrese se puede producir anorexia. Trastornos hepatobiliares: Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. Trastornos renales y urinarios: Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria) Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido

Interacciones: Fenitoína, fenobarbital, primidona y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático.

- Glucósidos cardíacos: El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas.
- Fármacos que disminuyan la absorción del calcifediol, como la colestiramina, el colestipol o el orlistat, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas.

- Parafina y aceite mineral: Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis.
- Diuréticos tiazídicos: La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D.
- Algunos antibióticos, como la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol, pueden aumentar la absorción de calcio. - Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio: Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - Verapamilo: Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosa, por antagonismo de sus acciones. - Vitamina D: Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. - Suplementos de calcio: Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - Corticosteroides: contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. Interacción con alimentos y bebidas Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes.

- Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses.
- Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses.
- Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0.266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses.

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
- Resumen de las características del producto. SPC allegada mediante radicado No. 2016139758

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar la aparente contradicción entre la indicación en caso de ostodistrofia renal y las precauciones en insuficiencia renal.

3.1.6.2 LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 2 mg

Expediente : 20116973
 Radicado : 2016141685
 Fecha : 07/10/2016
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición: Cada tableta dispersable contiene 2 mg de lamotrigina

Forma farmacéutica: Tabletas Dispersables

Indicaciones: Epilepsia

- Niños (2 a 12 años de edad)
 Lamictal está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.

Contraindicaciones: Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación

Precauciones y advertencias:

Exantema

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con Lamictal. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de LAMICTAL. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (vea Reacciones Adversas). En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de LAMICTAL la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños epilépticos es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- altas dosis iniciales de Lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con Lamictal
- uso concomitante de valproato.

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con Lamictal, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el Lamictal de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el Lamictal en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con Lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado y meningitis aséptica (vea Reacciones Adversas). El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej., fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar LAMICTAL de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales

con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina.

Riesgo de suicidio

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo Lamictal.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con AEDs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de AEDs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

Anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de Lamictal:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos / 150 microgramos) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina (vea Interacciones). Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis más altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej., "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo. Para instrucciones de dosificación vea

"Recomendaciones posológicas generales para Lamictal en poblaciones de pacientes especiales, Posología y Administración".

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con LAMICTAL y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de Lamictal sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol /levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH séricos. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con LAMICTAL. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej., sangrado adelantado.

Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (OCT 2)

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2 (véase Interacciones). Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de Lamictal con sustratos del OCT 2 con un índice terapéutico estrecho, p. ej., no se recomienda dofetilida.

Dihidrofolato reductasa

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, LAMICTAL no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

Falla renal

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónico, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina

LAMICTAL en tabletas y tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea

Existe riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente

Epilepsia

Al igual que con otros FAEs, el retiro abrupto de Lamictal puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de Lamictal se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las crisis severas incluyendo status epilepticus pueden conducir a rabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de Lamictal.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas de epilepsia o bipolaridad identificadas en los estudios clínicos se han dividido en secciones específicas por indicación. En la sección de Post Comercialización se incluyen las reacciones adversas adicionales para ambas indicaciones identificadas a lo largo de la vigilancia posterior a la comercialización. Las tres secciones deben ser consultadas al considerar el perfil de seguridad general de Lamictal.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de los efectos indeseables:-
Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10,000$).

Epilepsia

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante los estudios clínicos en epilepsia y deben considerarse conjuntamente con aquellos observados en las secciones de estudios clínicos en trastorno bipolar y de post-comercialización para un perfil de seguridad general de LAMICTAL.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Muy frecuente: Exantema.

Raro: Síndrome de Stevens -Johnson.

Muy raro: Necrólisis epidérmica tóxica

En pruebas clínicas a doble ciego, agregadas, en adultos ocurrieron exantemas en hasta un 10% de los pacientes que tomaron Lamictal y en 5% de los pacientes que tomaron placebo. Los exantemas condujeron al retiro del tratamiento con Lamictal en 2% de los pacientes. El exantema, usualmente de apariencia maculopapular, generalmente aparece en el lapso de ocho semanas de haber iniciado el tratamiento y se resuelve al retirar el Lamictal.

Raras veces, se ha informado de exantemas serios que potencialmente hicieran peligrar la vida, incluyendo síndrome Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Aunque la mayoría se recuperó al retirar el fármaco, algunos pacientes experimentaron cicatrices irreversibles y han ocurrido casos raros de muerte asociada.

El riesgo global de exantema parece estrechamente asociado con:

- altas dosis iniciales de Lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de terapia con Lamictal
- uso concomitante de valproato

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy raros: Anormalidades hematológicas incluyendo, neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis), linfadenopatía.

Las anormalidades hematológicas y linfadenopatía pueden o no estar asociadas con el síndrome de hipersensibilidad.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raros: Síndrome de hipersensibilidad** (incluyendo síntomas como fiebre, linfadenopatía, edema facial, anormalidades sanguíneas y del

hígado, coagulación intravascular diseminada (CID), fallo de múltiples órganos).

**También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado. El síndrome muestra un amplio espectro de severidad clínica y puede en raras ocasiones conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (p.ej., fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aún cuando no sea evidente el exantema. Si tales signos y síntomas están presentes se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar el LAMICTAL de no establecerse una etiología alternativa.

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Agresividad, irritabilidad.

Muy raros: Tics, alucinaciones, confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Cefalea.

Frecuentes: Somnolencia, insomnio, mareos, temblor.

Poco frecuente: Ataxia.

Raro: Nistagmo

Trastornos oculares

Poco comunes: Diplopia, vista borrosa.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Náuseas, vómito, diarrea

Trastornos hepatobiliares

Muy raros: Aumento en las pruebas de la función hepática, disfunción hepática, fallo hepático

La disfunción hepática usualmente ocurre en asociación con reacciones de hipersensibilidad pero se ha informado de casos aislados sin signos evidentes de hipersensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raros: Reacciones parecidas al lupus

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuente: Cansancio

Post-comercialización:

Esta sección incluye reacciones adversas identificadas a lo largo de la vigilancia posterior a la comercialización para ambas indicaciones. Las siguientes reacciones adversas se deben tomar en consideración conjuntamente con los observados en las secciones de estudios clínicos en la epilepsia y de trastorno bipolar para un perfil de seguridad global de Lamictal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: Alopecia

Trastornos psiquiátricos

Muy raros: Pesadillas.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Somnolencia, ataxia, cefalea, mareos.

Frecuentes: Nistagmo, temblor, insomnio.

Raros: Meningitis aséptica (vea Advertencias y Precauciones).

Muy raros: Agitación, inestabilidad, trastornos del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis.

Se ha reportado que Lamictal puede empeorar síntomas parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson pre-existente, y reportes aislados de efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin esta condición subyacente.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Diplopía, visión borrosa.

Raro: Conjuntivitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náusea, vómito

Frecuentes: Diarrea

Epilepsia solamente

Trastornos del sistema nervioso

Muy raros: Aumento en la frecuencia de las convulsiones

Interacciones:

Se han identificado las UDP-glucuronil transferasas como las enzimas responsables del metabolismo de la lamotrigina. No hay evidencia en cuanto a que la lamotrigina cause inducción o inhibición clínicamente significativa de enzimas hepáticas oxidativas metabolizadoras de fármacos, y es improbable que ocurran interacciones entre la lamotrigina y fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450. La lamotrigina puede inducir su propio metabolismo pero el efecto es modesto y no es susceptible de tener consecuencias clínicas significativas.

Efectos de otros fármacos sobre la glucuronidación de lamotrigina

Fármacos que inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Fármacos que inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Fármacos que no inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina
Valproato	Carbamazepina	Litio
	Fenitoína	Bupropión
	Primidona	Olanzapina
	Fenobarbitona	Oxcarbazepina
	Rifampicina	Felbamato
	Lopinavir/ritonavir	Gabapentina
	Atazanavir/ritonavir*	Levetiracetam
	Combinación etinilestradiol/levonorgestrel **	Pregabalina
		Topiramato
		Zonisamida
		Aripiprazole

- Interacciones que involucran a los FAEs

El valproato, que inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduce el metabolismo de la lamotrigina y aumenta casi al doble la vida media promedio de lamotrigina.

Ciertos agentes antiepilépticos (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona y primidona) que inducen las enzimas hepáticas que metabolizan los fármacos inducen la glucuronidación metabólica de lamotrigina y aumentan el metabolismo de la lamotrigina.

Se han recibido informes sobre eventos del sistema nervioso central incluyendo mareos, ataxia, diplopía, visión borrosa y náuseas en pacientes que toman carbamazepina luego de la introducción de Lamictal. Estos eventos usualmente se resuelven cuando se reduce la dosis de carbamazepina. Un efecto similar se observó durante un estudio de lamotrigina y oxcarbazepina en voluntarios adultos sanos, pero no se investigó la reducción de la dosis.

En un estudio con voluntarios adultos sanos que usaron dosis de 200 mg de lamotrigina y 1200 mg de oxcarbazepina, la oxcarbazepina no alteró el metabolismo de la lamotrigina y la lamotrigina no alteró el metabolismo de la oxcarbazepina.

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de felbamato (1,200 mg dos veces al día) con Lamictal (100 mg dos veces al día durante 10 días) pareció no tener efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de lamotrigina.

Con base en un estudio retrospectivo de niveles en plasma, en pacientes que recibieron Lamictal con y sin gabapentina, la gabapentina parece no haber modificado la depuración aparente de lamotrigina.

Las interacciones medicamentosas potenciales entre levetiracetam y lamotrigina fueron evaluadas determinando las concentraciones en suero de ambos agentes durante los estudios clínicos controlados con placebo. Estos datos indican que la lamotrigina no influye en la farmacocinética de levetiracetam y que el levetiracetam no influye en la farmacocinética de lamotrigina.

El estado de equilibrio de las concentraciones en plasma de lamotrigina no fueron afectadas por la administración concomitante de pregabalina (200 mg, 3 veces al día). No hay interacciones farmacocinéticas entre lamotrigina y pregabalina.

El topiramato no produjo cambios en las concentraciones de lamotrigina en plasma. La administración de Lamictal resultó en un incremento del 15% en las concentraciones de topiramato.

En un estudio con pacientes con epilepsia, la administración concomitante de zonisamida (200 a 400 mg/día) con Lamictal (150 a 500 mg/día) por 35 días no tuvo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de lamotrigina.

Aunque cambios en las concentraciones en plasma de otros fármacos antiepilépticos han sido reportados, los estudios con control no mostraron evidencias de que lamotrigina afecte las concentraciones en plasma de fármacos antiepilépticos concomitantes. La evidencia de estudios in vitro indica que lamotrigina no desplaza a otros fármacos antiepilépticos de los sitios de enlace con proteínas.

- Interacciones que involucran a otros agentes psicoactivos

La coadministración de 100 mg/día de Lamictal no alteró la farmacocinética del litio luego de 2 g de gluconato de litio anhidro administrados dos veces al día por seis días a 20 sujetos sanos.

Dosis orales múltiples de bupropión no tuvieron efectos estadísticamente significativos sobre la farmacocinética de dosis sencillas de Lamictal en 12 sujetos y sólo tuvieron un leve aumento en el ABC del glucurónido de lamotrigina.

Durante un estudio con voluntarios adultos sanos, 15 mg de olanzapina redujeron el ABC y $C_{m\acute{a}x}$ de lamotrigina en un promedio de 24% y 20%, respectivamente. Generalmente no se espera que un efecto de esta magnitud sea clínicamente relevante. La lamotrigina a 200 mg no afectó la farmacocinética de olanzapina.

Dosis orales múltiples de Lamictal, 400 mg al día, no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de una dosis única de 2 mg de risperidona en 14 voluntarios adultos sanos. Después de la administración concomitante de 2 mg de risperidona con lamotrigina, 12 de los 14 voluntarios reportaron somnolencia, en comparación con 1 de 20 cuando se administró risperidona únicamente, y ninguno cuando se administró Lamictal únicamente.

En un estudio realizado en 18 pacientes adultos con trastorno bipolar I que recibieron algún régimen establecido de tratamiento con lamotrigina (≥ 100 mg/día), se aumentaron las dosis de aripiprazol de 10 mg/día a un objetivo de 30 mg/día a lo largo de un periodo de 7 días y continuando una vez al día por 7 días adicionales. Se observó una reducción promedio de aproximadamente 10% en la C_{max} y el AUC de lamotrigina. No se espera que un efecto de esta magnitud tenga consecuencias clínicas.

Los experimentos de inhibición in vitro indicaron que la formación del metabolito principal de la lamotrigina, el 2-N-glucurónido, se vio afectado de forma mínima por la co-incubación con amitriptilina, bupropión, clonazepam, fluoxetina, haloperidol, o lorazepam. Los datos del metabolismo de bufuralol de los microsomas del hígado humano sugieren que la lamotrigina no reduce la eliminación de fármacos eliminados predominantemente por la CYP2D6. Los resultados de experimentos in vitro también sugieren que es improbable que la eliminación de la lamotrigina se vea afectada por clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona.

- Interacciones que involucran a los anticonceptivos hormonales
- Efecto de los anticonceptivos hormonales en la farmacocinética de lamotrigina

En un estudio con 16 voluntarias, 30 microgramos de etinilestradiol/150 microgramos de levonorgestrel en una píldora anticonceptiva oral combinada, causaron un aumento de aproximadamente el doble en la eliminación de lamotrigina oral, produciendo una reducción promedio de 52% y 39% en el ABC y C_{máx} de lamotrigina, respectivamente. Las concentraciones séricas de lamotrigina aumentaron gradualmente durante el curso de la semana de medicamento inactivo (p.ej., semana "libre de la píldora"), siendo las concentraciones previas a la dosis al final de la semana de medicamento inactivo, en promedio, aproximadamente dos veces más altas que durante la terapia conjunta.

Efecto de lamotrigina sobre la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales

En un estudio con 16 voluntarias, una dosis en estado estable de 300 mg de lamotrigina no tuvo efecto sobre la farmacocinética del componente etinilestradiol de una píldora anticonceptiva oral combinada. Se observó un aumento modesto en la eliminación oral del componente levonorgestrel, que produjo una reducción promedio de 19% y 12% en el ABC y C_{máx} de levonorgestrel, respectivamente. Durante el estudio, las medidas de FSH, LH y estradiol en suero indicaron alguna pérdida de la supresión de la actividad hormonal ovárica en algunas mujeres, aunque la medida de la progesterona sérica indicó que no hubo evidencia hormonal de la ovulación en ninguna de las 16 pacientes. Se desconoce el impacto de un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel, y el cambio en FSH y LH en suero, sobre la actividad ovárica de ovulación. No se han estudiado los efectos de dosis de lamotrigina aparte de 300 mg/día y no se han conducido estudios con otras formulaciones hormonales femeninas.

- Interacciones que involucran a otros medicamentos

En un estudio con 10 voluntarios masculinos, la rifampicina aumentó la eliminación de lamotrigina y disminuyó la semivida de lamotrigina debido a la inducción de las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación. En pacientes que reciben terapia concomitante con rifampicina, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes.

En un estudio con voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir aproximadamente redujeron a la mitad las concentraciones de lamotrigina en plasma, probablemente por inducción de la glucuronidación. En pacientes que recibían terapia concomitante con lopinavir/ritonavir, el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes debe ser usado.

En un estudio realizado en adultos voluntarios sanos, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) redujo el AUC y la C_{max} plasmáticas de lamotrigina (dosis única de 100 mg) en un promedio de 32% y 6%, respectivamente.

Los datos de la evaluación in vitro del efecto de la lamotrigina sobre el OCT 2 demuestran que la lamotrigina, mas no el metabolito glucurónido N(2), es un inhibidor del OCT 2 a concentraciones potencialmente clínicamente relevantes. Estos datos demuestran que la lamotrigina es un inhibidor más potente del OCT 2 que la cimetidina, con valores de IC₅₀ de 53.8 µM y 186 µM, respectivamente.

- Interacciones involucrando pruebas de laboratorio

Se ha reportado que Lamictal interfiere con pruebas rápidas para evaluación de medicamentos en orina, los cuales pueden resultar en lecturas falsas positivas, particularmente para fenciclidina (PCP). Debe usarse métodos químicos alternativos más específicos para confirmar un resultado positivo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Lamictal tabletas deben ser ingeridas completas, y no deben masticarse o morderse.

Las tabletas dispersables/masticables de Lamictal pueden ser masticadas, dispersadas en un volumen pequeño de agua (al menos lo suficiente para cubrir toda la tableta) o tragadas enteras con un poquito de agua.

De no poder dividir la dosis de Lamictal calculada, por ejemplo para uso en niños (epilepsia solamente) o pacientes con daño hepático, en múltiples tabletas de menor potencia, la dosis a administrar debe ser igual a la potencia menor más próxima de tabletas enteras.

Reinicio de la terapia

Quienes prescriben deben evaluar la necesidad de titular hasta la dosis de mantenimiento al reiniciar Lamictal en pacientes que han discontinuado Lamictal por cualquier razón, ya que el riesgo de exantema serio se asocia con dosis iniciales altas y exceder la titulación de dosis de Lamictal recomendado. Cuanto mayor sea el intervalo desde la dosis anterior, mayor consideración se debe dar a la titulación hasta la dosis de mantenimiento. Cuando el intervalo desde la discontinuación de Lamictal exceda cinco semividas, generalmente Lamictal deberá titularse hasta la dosis de mantenimiento de acuerdo con el programa adecuado.

Régimen de tratamiento recomendado en Epilepsia para niños en edades de 2-12 años (dosis diaria total en mg/kg de peso corporal/día).

Régimen de tratamiento		Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Dosis de Mantenimiento
Terapia agregada con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante		0.15 mg/kg* (una vez al día)	0.3 mg/kg (una vez al día)	Incrementos de 0.3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 5 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.
Terapia agregada sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea <i>Interacciones</i>).	0.6 mg/kg (dos dosis divididas)	1.2 mg/kg (dos dosis divididas)	Incrementos de 1.2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 5 – 15 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 400 mg/día.
	Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver <i>Interacciones</i>)	0.3 mg/kg (una o dos dosis divididas)	0.6 mg/kg (una o dos dosis divididas)	Incrementos de 0.6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 10 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.
En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (vea <i>Interacciones</i>), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina con valproato concurrente.				
Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es 1 a 2 mg, entonces se pueden tomar 2 mg en días alternos durante las primeras dos semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es menos de 1 mg, entonces no se debe administrar LAMICTAL.				

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni el escalamiento posterior de la dosis.

Es posible que los pacientes en edades de dos a seis años requieran una dosis de mantenimiento en el extremo superior del rango recomendado.

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 GDS42/IP119 de 9 de septiembre de 2015
- Información para prescribir versión GDS42/IP119 de 9 de septiembre de 2015

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

Composición: Cada tableta dispensable contiene 2 mg de lamotrigina

Forma farmacéutica: Tabletas Dispersables

Indicaciones: Epilepsia

- **Niños (2 a 12 años de edad)**
Lamictal está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.

Contraindicaciones: Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación

Precauciones y advertencias:

Exantema

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con Lamictal. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de LAMICTAL. Estos han incluido exantemas

potencialmente fatales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (vea Reacciones Adversas).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de LAMICTAL la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños epilépticos es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- altas dosis iniciales de Lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con Lamictal
- uso concomitante de valproato.

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con Lamictal, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el Lamictal de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el Lamictal en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con Lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado y meningitis aséptica (vea Reacciones Adversas). El síndrome muestra un

amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej., fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar LAMICTAL de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina.

Riesgo de suicidio

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo Lamictal.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con AEDs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de AEDs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

Anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de Lamictal:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos / 150 microgramos) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina (vea Interacciones). Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis más altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej., "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo. Para instrucciones de dosificación vea "Recomendaciones posológicas generales para Lamictal en poblaciones de pacientes especiales, Posología y Administración".

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con LAMICTAL y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de Lamictal sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol /levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH séricos. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con LAMICTAL. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej., sangrado adelantado.

Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (OCT 2)

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2 (véase Interacciones). Esto puede ocasionar una elevación en los niveles

intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de Lamictal.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas de epilepsia o bipolaridad identificadas en los estudios clínicos se han dividido en secciones específicas por indicación. En la sección de Post Comercialización se incluyen las reacciones adversas adicionales para ambas indicaciones identificadas a lo largo de la vigilancia posterior a la comercialización. Las tres secciones deben ser consultadas al considerar el perfil de seguridad general de Lamictal.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de los efectos indeseables: - Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10,000$).

Epilepsia

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante los estudios clínicos en epilepsia y deben considerarse conjuntamente con aquellos observados en las secciones de estudios clínicos en trastorno bipolar y de post-comercialización para un perfil de seguridad general de LAMICTAL.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Muy frecuente: Exantema.

Raro: Síndrome de Stevens -Johnson.

Muy raro: Necrólisis epidérmica tóxica

En pruebas clínicas a doble ciego, agregadas, en adultos ocurrieron exantemas en hasta un 10% de los pacientes que tomaron Lamictal y en 5% de los pacientes que tomaron placebo. Los exantemas condujeron al retiro del tratamiento con Lamictal en 2% de los pacientes. El exantema, usualmente de apariencia maculopapular, generalmente aparece en el lapso de ocho semanas de haber iniciado el tratamiento y se resuelve al retirar el Lamictal.

Raras veces, se ha informado de exantemas serios que potencialmente hicieran peligrar la vida, incluyendo síndrome Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Aunque la mayoría se recuperó al retirar el fármaco, algunos pacientes experimentaron cicatrices irreversibles y han ocurrido casos raros de muerte asociada.

El riesgo global de exantema parece estrechamente asociado con:

- altas dosis iniciales de Lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de terapia con Lamictal
- uso concomitante de valproato

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy raros: Anormalidades hematológicas incluyendo, neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis), linfadenopatía.

Las anormalidades hematológicas y linfadenopatía pueden o no estar asociadas con el síndrome de hipersensibilidad.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raros: Síndrome de hipersensibilidad** (incluyendo síntomas como fiebre, linfadenopatía, edema facial, anormalidades sanguíneas y del hígado, coagulación intravascular diseminada (CID), fallo de múltiples órganos).

****También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado. El síndrome muestra un amplio espectro de severidad clínica y puede en raras ocasiones conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (p.ej., fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aún cuando no sea evidente el exantema. Si tales signos y síntomas están presentes se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar el LAMICTAL de no establecerse una etiología alternativa.**

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Agresividad, irritabilidad.

Muy raros: Tics, alucinaciones, confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Cefalea.

Frecuentes: Somnolencia, insomnio, mareos, temblor.

Poco frecuente: Ataxia.

Raro: Nistagmo

Trastornos oculares

Poco comunes: Diplopia, vista borrosa.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Náuseas, vómito, diarrea

Trastornos hepatobiliares

Muy raros: Aumento en las pruebas de la función hepática, disfunción hepática, fallo hepático

La disfunción hepática usualmente ocurre en asociación con reacciones de hipersensibilidad pero se ha informado de casos aislados sin signos evidentes de hipersensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raros: Reacciones parecidas al lupus

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuente: Cansancio

Post-comercialización:

Esta sección incluye reacciones adversas identificadas a lo largo de la vigilancia posterior a la comercialización para ambas indicaciones. Las siguientes reacciones adversas se deben tomar en consideración conjuntamente con los observados en las secciones de estudios clínicos en la epilepsia y de trastorno bipolar para un perfil de seguridad global de Lamictal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: Alopecia

Trastornos psiquiátricos

Muy raros: Pesadillas.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Somnolencia, ataxia, cefalea, mareos.

Frecuentes: Nistagmo, temblor, insomnio.

Raros: Meningitis aséptica (vea Advertencias y Precauciones).

Muy raros: Agitación, inestabilidad, trastornos del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis.

Se ha reportado que Lamictal puede empeorar síntomas parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson pre-existente, y reportes aislados de efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin esta condición subyacente.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Diplopía, visión borrosa.
Raro: Conjuntivitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náusea, vómito
Frecuentes: Diarrea

Epilepsia solamente

Trastornos del sistema nervioso

Muy raros: Aumento en la frecuencia de las convulsiones

Interacciones:

Se han identificado las UDP-glucuronil transferasas como las enzimas responsables del metabolismo de la lamotrigina. No hay evidencia en cuanto a que la lamotrigina cause inducción o inhibición clínicamente significativa de enzimas hepáticas oxidativas metabolizadoras de fármacos, y es improbable que ocurran interacciones entre la lamotrigina y fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450. La lamotrigina puede inducir su propio metabolismo pero el efecto es modesto y no es susceptible de tener consecuencias clínicas significativas.

Efectos de otros fármacos sobre la glucuronidación de lamotrigina

Fármacos que inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Fármacos que inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Fármacos que no inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina
Valproato	Carbamazepina Fenitoína Primidona Fenobarbitona	Litio Bupropión Olanzapina Oxcarbazepina

	Rifampicina	Felbamato
	Lopinavir/ritonavir	Gabapentina
	Atazanavir/ritonavir*	Levetiracetam
	Combinación etinilestradiol/levonorgestrel**	Pregabalina
		Topiramato
		Zonisamida
		Aripiprazole

• Interacciones que involucran a los FAEs

El valproato, que inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduce el metabolismo de la lamotrigina y aumenta casi al doble la vida media promedio de lamotrigina.

Ciertos agentes antiepilépticos (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona y primidona) que inducen las enzimas hepáticas que metabolizan los fármacos inducen la glucuronidación metabólica de lamotrigina y aumentan el metabolismo de la lamotrigina.

Se han recibido informes sobre eventos del sistema nervioso central incluyendo mareos, ataxia, diplopía, visión borrosa y náuseas en pacientes que toman carbamazepina luego de la introducción de Lamictal. Estos eventos usualmente se resuelven cuando se reduce la dosis de carbamazepina. Un efecto similar se observó durante un estudio de lamotrigina y oxcarbazepina en voluntarios adultos sanos, pero no se investigó la reducción de la dosis.

En un estudio con voluntarios adultos sanos que usaron dosis de 200 mg de lamotrigina y 1200 mg de oxcarbazepina, la oxcarbazepina no alteró el metabolismo de la lamotrigina y la lamotrigina no alteró el metabolismo de la oxcarbazepina.

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de felbamato (1,200 mg dos veces al día) con Lamictal (100 mg dos veces al día durante 10 días) pareció no tener efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de lamotrigina.

Dosis orales múltiples de Lamictal, 400 mg al día, no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de una dosis única de 2 mg de risperidona en 14 voluntarios adultos sanos. Después de la administración concomitante de 2 mg de risperidona con lamotrigina, 12 de los 14 voluntarios reportaron somnolencia, en comparación con 1 de 20 cuando se administró risperidona únicamente, y ninguno cuando se administró Lamictal únicamente.

En un estudio realizado en 18 pacientes adultos con trastorno bipolar I que recibieron algún régimen establecido de tratamiento con lamotrigina (≥ 100 mg/día), se aumentaron las dosis de aripiprazol de 10 mg/día a un objetivo de 30 mg/día a lo largo de un periodo de 7 días y continuando una vez al día por 7 días adicionales. Se observó una reducción promedio de aproximadamente 10% en la C_{max} y el AUC de lamotrigina. No se espera que un efecto de esta magnitud tenga consecuencias clínicas.

Los experimentos de inhibición in vitro indicaron que la formación del metabolito principal de la lamotrigina, el 2-N-glucurónido, se vio afectado de forma mínima por la co-incubación con amitriptilina, bupropión, clonazepam, fluoxetina, haloperidol, o lorazepam. Los datos del metabolismo de bufuralol de los microsomas del hígado humano sugieren que la lamotrigina no reduce la eliminación de fármacos eliminados predominantemente por la CYP2D6. Los resultados de experimentos in vitro también sugieren que es improbable que la eliminación de la lamotrigina se vea afectada por clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona.

• Interacciones que involucran a los anticonceptivos hormonales

Efecto de los anticonceptivos hormonales en la farmacocinética de lamotrigina

En un estudio con 16 voluntarias, 30 microgramos de etinilestradiol/150 microgramos de levonorgestrel en una píldora anticonceptiva oral combinada, causaron un aumento de aproximadamente el doble en la eliminación de lamotrigina oral, produciendo una reducción promedio de 52% y 39% en el ABC y $C_{máx}$ de lamotrigina, respectivamente. Las concentraciones séricas de lamotrigina aumentaron gradualmente durante el curso de la semana de medicamento inactivo (p.ej., semana "libre de la píldora"), siendo las concentraciones previas a la dosis al final de la semana de medicamento inactivo, en promedio, aproximadamente dos veces más altas que durante la terapia conjunta.

Efecto de lamotrigina sobre la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales

En un estudio con 16 voluntarias, una dosis en estado estable de 300 mg de lamotrigina no tuvo efecto sobre la farmacocinética del componente etinilestradiol de una píldora anticonceptiva oral combinada. Se observó un aumento modesto en la eliminación oral del componente levonorgestrel, que produjo una reducción

promedio de 19% y 12% en el ABC y C_{máx} de levonorgestrel, respectivamente. Durante el estudio, las medidas de FSH, LH y estradiol en suero indicaron alguna pérdida de la supresión de la actividad hormonal ovárica en algunas mujeres, aunque la medida de la progesterona sérica indicó que no hubo evidencia hormonal de la ovulación en ninguna de las 16 pacientes. Se desconoce el impacto de un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel, y el cambio en FSH y LH en suero, sobre la actividad ovárica de ovulación. No se han estudiado los efectos de dosis de lamotrigina aparte de 300 mg/día y no se han conducido estudios con otras formulaciones hormonales femeninas.

• Interacciones que involucran a otros medicamentos

En un estudio con 10 voluntarios masculinos, la rifampicina aumentó la eliminación de lamotrigina y disminuyó la semivida de lamotrigina debido a la inducción de las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación. En pacientes que reciben terapia concomitante con rifampicina, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes.

En un estudio con voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir aproximadamente redujeron a la mitad las concentraciones de lamotrigina en plasma, probablemente por inducción de la glucuronidación. En pacientes que recibían terapia concomitante con lopinavir/ritonavir, el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes debe ser usado.

En un estudio realizado en adultos voluntarios sanos, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) redujo el AUC y la C_{max} plasmáticas de lamotrigina (dosis única de 100 mg) en un promedio de 32% y 6%, respectivamente.

Los datos de la evaluación in vitro del efecto de la lamotrigina sobre el OCT 2 demuestran que la lamotrigina, mas no el metabolito glucurónido N(2), es un inhibidor del OCT 2 a concentraciones potencialmente clínicamente relevantes. Estos datos demuestran que la lamotrigina es un inhibidor más potente del OCT 2 que la cimetidina, con valores de IC₅₀ de 53.8 µM y 186 µM, respectivamente.

• Interacciones involucrando pruebas de laboratorio

Se ha reportado que Lamictal interfiere con pruebas rápidas para evaluación de medicamentos en orina, los cuales pueden resultar en lecturas falsas positivas, particularmente para fenciclidina (PCP). Debe usarse métodos químicos alternativos más específicos para confirmar un resultado positivo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Lamictal tabletas deben ser ingeridas completas, y no deben masticarse o morderse.

Las tabletas dispersables/masticables de Lamictal pueden ser masticadas, dispersadas en un volumen pequeño de agua (al menos lo suficiente para cubrir toda la tableta) o tragadas enteras con un poquito de agua.

De no poder dividir la dosis de Lamictal calculada, por ejemplo para uso en niños (epilepsia solamente) o pacientes con daño hepático, en múltiples tabletas de menor potencia, la dosis a administrar debe ser igual a la potencia menor más próxima de tabletas enteras.

Reinicio de la terapia

Quienes prescriben deben evaluar la necesidad de titular hasta la dosis de mantenimiento al reiniciar Lamictal en pacientes que han discontinuado Lamictal por cualquier razón, ya que el riesgo de exantema serio se asocia con dosis iniciales altas y exceder la titulación de dosis de Lamictal recomendado. Cuanto mayor sea el intervalo desde la dosis anterior, mayor consideración se debe dar a la titulación hasta la dosis de mantenimiento. Cuando el intervalo desde la discontinuación de Lamictal exceda cinco semividas, generalmente Lamictal deberá titularse hasta la dosis de mantenimiento de acuerdo con el programa adecuado.

Se recomienda no reiniciar Lamictal en pacientes que lo han discontinuado por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con Lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere los riesgos.

Epilepsia

Cuando se retiran los fármacos antiepilépticos concomitantes para lograr la monoterapia con Lamictal o se agregan otros FAEs a los regímenes de tratamiento que contienen lamotrigina, se debe tener en cuenta el efecto que esto pueda tener sobre la farmacocinética de lamotrigina.

Posología en terapia agregada para la epilepsia

- Niños (2 a 12 años de edad)

En pacientes que toman valproato con/sin otros FAEs, la dosis inicial de Lamictal es 0.15 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día por dos semanas,

seguidos de 0.3 mg/kg/día una vez al día por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 0.3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 1 a 5 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 200 mg/día.

En aquellos pacientes que toman FAEs concomitantes u otros medicamentos (vea Interacciones) que inducen la glucuronidación de lamotrigina con/sin otros FAEs (excepto valproato), la dosis inicial de Lamictal es 0.6 mg/kg de peso corporal/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas, seguidos de 1.2 mg/kg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 1.2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 5 a 15 mg/kg/día administrados en dos dosis divididas, con un máximo de 400 mg/día.

En pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina, la dosis inicial de Lamictal es 0.3 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas por dos semanas, seguidos de 0.6 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 0.6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 1 a 10 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 200 mg/día.

Para asegurar que se mantenga la dosis terapéutica se debe vigilar el peso del niño y revisar la dosis a medida que ocurran cambios en el peso.

Régimen de tratamiento recomendado en Epilepsia para niños en edades de 2-12 años (dosis diaria total en mg/kg de peso corporal/día).

Régimen de tratamiento		Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Dosis de Mantenimiento
Terapia agregada con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante		0.15 mg/kg* (una vez al día)	0.3 mg/kg (una vez al día)	Incrementos de 0.3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 5 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.
Terapia agregada sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea <i>Interacciones</i>).	0.6 mg/kg (dos dosis divididas)	1.2 mg/kg (dos dosis divididas)	Incrementos de 1.2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 5 – 15 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 400 mg/día.
	Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrogina (ver <i>Interacciones</i>)	0.3 mg/kg (una o dos dosis divididas)	0.6 mg/kg (una o dos dosis divididas)	Incrementos de 0.6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 10 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.

En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (vea *Interacciones*), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina con valproato concurrente.

Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es 1 a 2 mg, entonces se pueden tomar 2 mg en días alternos durante las primeras dos semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es menos de 1 mg, entonces no se debe administrar *LAMICTAL*.

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni el escalamiento posterior de la dosis.

Es posible que los pacientes en edades de dos a seis años requieran una dosis de mantenimiento en el extremo superior del rango recomendado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.9.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión GDS42/IP19 de 9 de septiembre de 2015 y la información para prescribir versión GDS42/IP19 de 9 de septiembre de 2015

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 ÁCIDO IBANDRONICO + VITAMINA D3

Expediente : 20117306
 Radicado : 2016145271
 Fecha : 13/10/2016
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150 mg de ibandronato + 30000 UI de vitamina D3 (colecalciferol)

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres, para prevenir fracturas y para reducir el riesgo de insuficiencia de vitamina D3

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia y/o hipercalciuria. Hipervitaminosis D. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.

La combinación de Ibandronato 150 mg y Vitamina D 30000 UI no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los principios activos.

Precauciones y advertencias: Los bifosfonatos se han asociado con disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas o gástricas. Por lo tanto, habrá que prestar especial atención en pacientes con antecedentes de prolongación del tránsito esofágico y cumplir las normas de administración. Se informará a los pacientes que deberán interrumpir el tratamiento y acudir al médico si aparecen síntomas de irritación esofágica como disfagia reciente o progresiva, dolor con la deglución, dolor retroesternal o ardor de estómago.

Se recomienda precaución cuando se administren los bifosfonatos junto con AINE ya que se asocian con irritación gastrointestinal.

No se recomienda la administración del Ibandronato mensual en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min.

La vitamina D debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función renal y se debe monitorizar su efecto sobre los niveles de calcio y fósforo. En pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, las células tubulares pueden ser incapaces de dar lugar al metabolito activo de Vitamina D3 (calcitriol), por lo que la actividad del Colecalciferol puede verse disminuida.

No hay evidencia clara sobre la relación entre suplementación con vitamina D y la aparición de cálculos renales, aunque dicha relación es plausible especialmente en pacientes que se haga suplementación simultánea con calcio.

El hígado no desempeña ningún papel importante para la depuración del Ácido Ibandrónico, que no se metaboliza sino que se elimina mediante excreción renal y captación ósea. Por consiguiente, no es necesario ajustar la posología en las pacientes con alteraciones hepáticas. El Colecalciferol es una forma casi inactiva que requiere de una hidroxilación hepática para ser parcialmente activada. En caso de insuficiencia hepática grave, puede existir una incapacidad para dar lugar a este metabolito, por lo que el Colecalciferol sería prácticamente inactivo.

La vitamina D debe prescribirse con precaución en pacientes con Sarcoidosis debido a un posible aumento de la forma activa del Colecalciferol, también deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y orina.

Si se presentan síntomas severos de dolor muscular u osteoarticular, se recomienda suspender el tratamiento.

Niños y adolescentes: No se dispone de datos sobre el uso del Ibandronato en estos grupos de edad.

Embarazo: Categoría C. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El Ibandronato de sodio debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial supera el riesgo para la madre y el feto. Los bifosfonatos se incorporan a la matriz ósea, desde donde son liberados gradualmente durante periodos de semanas a años. El grado de incorporación de los bifosfonatos en el hueso adulto y por lo tanto la cantidad disponible para la liberación de nuevo en la circulación sistémica, está directamente relacionada con la dosis total y la duración del uso de bifosfonatos. Aunque no existen datos sobre el riesgo fetal en seres humanos, los bifosfonatos no causan daño al feto en animales y los datos en animales sugieren que la absorción de bifosfonatos en el hueso fetal es mayor que en el hueso materno. Por lo tanto, existe un riesgo teórico de daño fetal (por ejemplo, anomalías esqueléticas y otros) si una mujer queda embarazada después de completar un curso de la terapia con bifosfonatos. El impacto de las variables tales como el tiempo entre el cese del tratamiento con bifosfonato y la concepción, el bifosfonato utilizado, y la vía de administración (intravenosa versus oral) no se ha establecido.

Reacciones adversas: El Ibandronato puede producir reacciones serias y reacciones comunes. Dentro de las reacciones serias descritas, se encuentran: Reacción de hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, anafilaxia, hipocalcemia, osteonecrosis de la mandíbula, dolor musculoesquelético severo, fractura atípica de fémur, uveítis, escleritis, disfagia, esofagitis, úlcera esofágica, erosión esofágica, perforación esofágica, estrechez esofágica y úlcera gástrica o duodenal.

Las reacciones comunes descritas son: Artralgia, influenza, dolor de espalda, hipertensión, dolor abdominal, síndrome similar a la influenza, hipercolesterolemia, dispepsia, náusea, constipación, dolor de cabeza, infección del tracto urinario, fatiga, rash, diarrea, mareo, dolor en las extremidades, gastritis, mialgias, insomnio, depresión, osteoartritis localizada y calambres musculares.

También, se han notificado casos de síntomas seudogripales de carácter transitorio típicamente relacionados con la primera dosis de Ibandronato 150 mg, dosis mensual. Estos síntomas fueron generalmente de duración corta, de intensidad leve o moderada y remitieron sin requerir medidas adicionales tras la continuación del tratamiento. El

síndrome seudogripal incluye todos los acontecimientos producidos durante la fase aguda de la reacción y síntomas como mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida del apetito o dolor óseo.

En relación a la vitamina D, se describen reacciones poco frecuentes ($>1/1000$ a $<1/100$) tales como la hipercalcemia e hipercalcemia y reacciones raras ($>1/10000$ a $<1/1000$) como prurito, rash y urticaria. Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nicturia, polidipsia, y proteinuria.

Interacciones:

Los suplementos de calcio, los antiácidos y otros medicamentos para administración oral que contienen cationes multivalentes como aluminio, magnesio e hierro dificultan la absorción del Ibandronato. No se debe ingerir ningún otro medicamento por vía oral al menos 6 horas antes o 1 hora después de administrar el Ibandronato. El Colecalciferol también favorece la absorción de magnesio, por lo que podría dar lugar, en ocasiones, a una hipermagnesemia cuando se administra con sales de magnesio, sobre todo en individuos con insuficiencia renal.

Se recomienda especial precaución en caso que el bifosfonato se administre con aminoglucósidos, ya que ambos medicamentos pueden disminuir los niveles de calcio sérico durante periodos de tiempo prolongados.

El uso concomitante de antiepilépticos (Fenitoína, barbitúricos), glucocorticoides y otros medicamentos inductores de enzimas hepáticas, pueden reducir el efecto de la Vitamina D3 mediante su inactivación metabólica. Se sugiere realizar un control clínico de los pacientes que reciban vitamina D y anticonvulsivantes, siendo necesario en ocasiones, un aumento de la dosis de los suplementos de vitamina D.

La administración de Vitamina D3 puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitálicos u otros glucósidos cardíacos, en estos casos se requieren controles electrocardiográficos y monitorización médica estricta. Aunque no hay datos que lo avalen, teóricamente, la hipercalcemia que puede ser producida por la vitamina D podría dar lugar a un aumento de la toxicidad de la digoxina, con la aparición de arritmias.

Las resinas de intercambio iónico (Colestiramina, hidrocloreto de Colestipol, Orlistat) o algunos laxantes como el aceite de Parafina, podrían disminuir la absorción gastrointestinal de vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico. Por consiguiente, parece recomendable espaciar la administración de ambos compuestos.

Algunos agentes citotóxicos como la Actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la Vitamina D3 inhibiendo la conversión de 25-hidroxivitamina D a 1,25 dihidroxivitamina D, mediante la enzima renal 25-hidroxivitaminaD-1-hidroxilasa.

Se ha descrito una disminución de los niveles de calcitriol en pacientes en tratamiento con ketoconazol, que podría generar una disminución de los efectos farmacológicos. Los efectos podrían ser debidos a la inhibición de enzimas que transforman el colecalciferol en sus metabolitos activos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo Etario: Hombres y Mujeres, mayores de 18 años.

Dosis y Posología:

La pauta de administración del Ibandronato + Vitamina D3 150 mg/30.000 UI oral es una tableta al mes, preferiblemente el mismo día de cada mes, después del ayuno nocturno (como mínimo de 6 horas) y 1 hora antes del desayuno o de la primera bebida distinta del agua o de cualquier otro medicamento o suplemento por vía oral, incluido el calcio. Se debe ingerir la tableta entera, no se deben masticar debido al riesgo potencial de úlceras bucofaríngeas.

Se debe recomendar al paciente no acostarse durante por lo menos 30 minutos siguientes a la toma de la combinación de Ibandronato + Vitamina D3. No tomar el comprimido a la hora de acostarse o antes de levantarse.

En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar una tableta la mañana siguiente al día que en que recuerde que olvidó la dosis, a menos que le queden 7 días o menos, en cuyo caso esperará y continuará ingiriendo la dosis mensual en la fecha originalmente elegida. No se deberán ingerir dos tabletas en una misma semana.

La combinación de Ibandronato 150 mg y Vitamina D3 30.000 UI, tratamiento oral, debe conservarse en contenedor perfectamente cerrado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 30° C.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación Farmacológica de la nueva concentración.
- Información para prescribir versión allegada mediante radicado No. 2016145271

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

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150mg de Ibandronato + 30000 UI de Vitamina D3 (colecalfiferol)

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres, para prevenir fracturas y para reducir el riesgo de insuficiencia de vitamina D3

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia y/o hipercalcemia. Hipervitaminosis D. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.

La combinación de Ibandronato 150 mg y Vitamina D 30000 UI no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los principios activos.

Precauciones y advertencias: Los bifosfonatos se han asociado con disfgia, esofagitis y úlceras esofágicas o gástricas. Por lo tanto, habrá que prestar especial atención en pacientes con antecedentes de prolongación del tránsito esofágico y cumplir las normas de administración. Se informará a los pacientes que deberán interrumpir el tratamiento y acudir al médico si aparecen síntomas de irritación esofágica como disfgia reciente o progresiva, dolor con la deglución, dolor retroesternal o ardor de estómago.

Se recomienda precaución cuando se administren los bifosfonatos junto con AINE ya que se asocian con irritación gastrointestinal.

No se recomienda la administración del Ibandronato mensual en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min.

La vitamina D debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función renal y se debe monitorizar su efecto sobre los niveles de calcio y fosfato. En pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, las células tubulares pueden ser incapaces de dar lugar al metabolito activo de Vitamina D3 (calcitriol), por lo que la actividad del Colecalciferol puede verse disminuida.

fractura atípica de fémur, uveítis, escleritis, disfagia, esofagitis, ulcera esofágica, erosión esofágica, perforación esofágica, estrechez esofágica y ulcera gástrica o duodenal.

Las reacciones comunes descritas son: Artralgia, influenza, dolor de espalda, hipertensión, dolor abdominal, síndrome similar a la influenza, hipercolesterolemia, dispepsia, náusea, constipación, dolor de cabeza, infección del tracto urinario, fatiga, rash, diarrea, mareo, dolor en las extremidades, gastritis, mialgias, insomnio, depresión, osteoartritis localizada y calambres musculares.

También, se han notificado casos de síntomas pseudogripales de carácter transitorio típicamente relacionados con la primera dosis de Ibandronato 150 mg, dosis mensual. Estos síntomas fueron generalmente de duración corta, de intensidad leve o moderada y remitieron sin requerir medidas adicionales tras la continuación del tratamiento. El síndrome pseudogripal incluye todos los acontecimientos producidos durante la fase aguda de la reacción y síntomas como mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida del apetito o dolor óseo.

En relación a la vitamina D, se describen reacciones poco frecuentes ($>1/1000$ a $<1/100$) tales como la hipercalcemia e hipercalciuria y reacciones raras ($>1/10000$ a $<1/1000$) como prurito, rash y urticaria. Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nicturia, polidipsia, y proteinuria.

Interacciones:

Los suplementos de calcio, los antiácidos y otros medicamentos para administración oral que contienen cationes multivalentes como aluminio, magnesio e hierro dificultan la absorción del Ibandronato. No se debe ingerir ningún otro medicamento por vía oral al menos 6 horas antes o 1 hora después de administrar el Ibandronato. El Colecalciferol también favorece la absorción de magnesio, por lo que podría dar lugar, en ocasiones, a una hipermagnesemia cuando se administra con sales de magnesio, sobre todo en individuos con insuficiencia renal.

Se recomienda especial precaución en caso que el bifosfonato se administre con aminoglucósidos, ya que ambos medicamentos pueden disminuir los niveles de calcio sérico durante periodos de tiempo prolongados.

El uso concomitante de antiepilépticos (Fenitoína, barbitúricos), glucocorticoides y otros medicamentos inductores de enzimas hepáticas, pueden reducir el efecto de la Vitamina D3 mediante su inactivación metabólica. Se sugiere realizar un control clínico de los pacientes que reciban vitamina D y anticonvulsivantes, siendo necesario en ocasiones, un aumento de la dosis de los suplementos de vitamina D.

La administración de Vitamina D3 puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitálicos u otros glucósidos cardíacos, en estos casos se requieren controles electrocardiográficos y monitorización médica estricta. Aunque no hay datos que lo avalen, teóricamente, la hipercalcemia que puede ser producida por la vitamina D podría dar lugar a un aumento de la toxicidad de la digoxina, con la aparición de arritmias.

Las resinas de intercambio iónico (Colestiramina, hidrocloreto de Colestipol, Orlistat) o algunos laxantes como el aceite de Parafina, podrían disminuir la absorción gastrointestinal de vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico. Por consiguiente, parece recomendable espaciar la administración de ambos compuestos.

Algunos agentes citotóxicos como la Actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la Vitamina D3 inhibiendo la conversión de 25-hidroxivitamina D a 1,25 dihidroxivitamina D, mediante la enzima renal 25-hidroxivitaminaD-1-hidroxilasa.

Se ha descrito una disminución de los niveles de calcitriol en pacientes en tratamiento con ketoconazol, que podría generar una disminución de los efectos farmacológicos. Los efectos podrían ser debidos a la inhibición de enzimas que transforman el colecalciferol en sus metabolitos activos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo Etario: Hombres y Mujeres, mayores de 18 años.

Dosis y Posología:

La pauta de administración del Ibandronato + Vitamina D3 150 mg/30.000 UI oral es una tableta al mes, preferiblemente el mismo día de cada mes, después del ayuno nocturno (como mínimo de 6 horas) y 1 hora antes del desayuno o de la primera bebida distinta del agua o de cualquier otro medicamento o suplemento por vía oral, incluido el calcio. Se debe ingerir la tableta entera, no se deben masticar debido al riesgo potencial de úlceras bucofaríngeas.

Se debe recomendar al paciente no acostarse durante por lo menos 30 minutos siguientes a la toma de la combinación de Ibandronato + Vitamina D3. No tomar el comprimido a la hora de acostarse o antes de levantarse.

En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar una tableta la mañana siguiente al día que en que recuerde que olvidó la dosis, a menos que le queden 7 días o menos, en cuyo caso esperará y continuará ingiriendo la dosis mensual en la fecha originalmente elegida. No se deberán ingerir dos tabletas en una misma semana.

La combinación de Ibandronato 150 mg y Vitamina D3 30.000 UI, tratamiento oral, debe conservarse en contenedor perfectamente cerrado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 30° C.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica 8.2.6.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión allegada mediante radicado No. 2016145271, 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.

3.1.6.4 ÁCIDO ASCÓRBICO 500 mg/1 mL

Expediente : 20107138
Radicado : 2016036559 / 2016140652
Fecha : 18/03/2016
Interesado : Mylan Institutional LLC
Fabricante : Mylan Teoranta

Composición: Cada mL contiene 500mg de ácido ascórbico

Presentaciones comerciales: Ácido ascórbico para inyección USP, 500 mg/mL, está disponible en: Cartón que contiene un vial dispensador estéril de 50 mL, empaque individual

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Ácido Ascórbico es recomendado para la prevención y tratamiento de escorbuto. Su administración parenteral es deseable para pacientes con deficiencia aguda o para aquellos cuya absorción de ingesta oral de Ácido Ascórbico es incierta.

Síntomas de leve deficiencia puede incluir fallas en huesos y desarrollo de dientes, gingivitis, sangrado de encías y aflojo de dientes. Estados febriles, enfermedad crónica e infección (neumonía, tos ferina, tuberculosis, difteria, sinusitis, fiebre reumática, etc.) incrementa la necesidad de ácido ascórbico.

Contraindicaciones: Puede ocurrir oxalosis con la administración parenteral de dosis altas de vitamina C. Dosis elevadas de vitamina C pueden ser peligrosas en pacientes con hemocromatosis homocigótica o heterogénea, talasemia o anemia sideroblástica. La administración de altas dosis de vitamina C parenteral se ha asociado a daño renal severo así como a oxalosis metastásica con arritmias cardíacas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Diabetes, pacientes propensos a los cálculos renales, aquellos sometidos a pruebas de sangre oculta en heces y con dietas restringidas en sodio o terapia anticoagulante no deben tomar dosis excesivas de ácido ascórbico durante un periodo prolongado de tiempo.

Precauciones generales

Inyección intravenosa demasiado rápida debe evitarse.

Test de laboratorio los diabéticos que toman más de 500 mg de ácido ascórbico diario, pueden obtener falsas lecturas del test de glucosa en orina. Ácido ascórbico no exógeno debe ser ingerido durante 48 a 72 horas antes de que se lleve a cabo el test de sangre oculta en heces dependiente de amina porque posibles resultados falso negativos pueden ocurrir.

Uso en embarazo: embarazo categoría c- estudios en reproducción animal no han sido conducidos con ácido ascórbico inyección. Tampoco es conocido si el ácido ascórbico inyectable puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada o puede afectar la capacidad de reproducción. Ácido ascórbico inyectable debe ser entregado a la mujer embarazada solo si es claramente necesario.

Madres Lactantes: atención debe ser ejercitada cuando Ácido Ascórbico inyectable es administrada a la mujer lactante.

Reacciones adversas:

Leve dolor transitorio puede ocurrir en el lugar de la inyección intramuscular y subcutánea. La administración demasiado rápida de la solución puede causar desmayos o mareos temporales

Interacciones:

Evidencia limitada sugiere que el Ácido Ascórbico puede influenciar la intensidad y duración de Bishidroxicumarina

Vía de administración:

Intravenoso, intramuscular o subcutáneo

Dosificación y Grupo Etario:

Ácido Ascórbico es usualmente administrado oralmente. Cuando la administración oral no es factible o cuando se sospecha de una malabsorción, el fármaco debe ser administrado intramuscular, intravenoso o subcutáneo.

Cuando se administra parenteralmente, la utilización de la vitamina es mejor según los informes después de la administración IM, la cual es la ruta parenteral preferida.

Para la inyección intravenosa, la dilución en un gran volumen parenteral, tales como Normal Salina o Glucosa es recomendada para minimizar las reacciones adversas asociadas con la inyección intravenosa.

La dosis promedio de protección de ácido ascórbico para adulto es de 70 a 150 mg al día. En presencia de escorbuto, dosis de 300 mg a 1 gramo diario es recomendado. Sin embargo, tanto como 6 gramos han sido administrados parenteralmente a adultos normales sin evidencia de toxicidad

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. 2016009113 emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.6.6, con el fin de allegar el racional científico y técnico para soportar la nueva concentración, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración.
- Inserto versión octubre de 2012

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.6.6., dado que no encuentra

justificación del volumen de la presentación dada la incidencia de la patología en el mundo, por lo tanto recomienda negar el producto de la referencia.

3.1.6.5 APREPITANT

Expediente : 20117190
Radicado : 2016144075
Fecha : 12/10/2016
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura contiene 40 mg de aprepitant

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Prevención de la náusea y el vómito postquirúrgicos

Contraindicaciones: Aprepitant está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Aprepitant no se debe emplear al mismo tiempo que pimocida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición dependiente de la dosis de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) por Aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos y causar reacciones graves o mortales. (Ver Interacciones).

Solo se debe usar durante el embarazo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para la madre y el feto. No está determinada su seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Aprepitant es un inhibidor dependiente de la dosis de CYP3A4 y se debe usar con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos administrados por vía oral, que son metabolizados principalmente por la enzima CYP3A4 (Ver Interacciones). Sin embargo no se espera que la inhibición débil de CYP3A4 de una sola dosis de 40 mg de Aprepitant altere las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos de forma clínicamente significativa.

La coadministración de Aprepitant y warfarina puede provocar una disminución clínicamente significativa en el tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (RNI). En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, después de la administración de una sola dosis de 40 mg de Aprepitant para la

prevención de la náusea y el vómito postquirúrgicos, se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina (RNI) en un periodo de dos semanas, en particular de los siete a los diez días.

Uso en niños: no se ha determinado la seguridad y la eficacia de Aprepitant en niños.

Uso en pacientes de edad avanzada: en los estudios clínicos, la eficacia y la seguridad de Aprepitant fueron similares en los pacientes de edad avanzada (65 años) y en los de menos edad (<65 años). No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Reacciones adversas:

En estudios clínicos bien controlados en pacientes que recibieron anestesia general balanceada, se les administró Aprepitant 40 mg por vía oral y a otro grupo ondansetrón 4 mg por vía intravenosa. Aprepitant fue generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en estos estudios clínicos fue descrita como de leves a moderadas en intensidad.

Se reportaron reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Aprepitant 40 mg por vía oral en comparación con alrededor del 6% de los pacientes tratados con ondansetrón 4 mg por vía intravenosa.

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el medicamento reportadas en pacientes tratados con Aprepitant y con una mayor incidencia que con ondansetrón fueron aumentos de ALT (1.1%).

Las siguientes reacciones adversas se observaron en los pacientes tratados con Aprepitant y con una mayor incidencia que con ondansetrón:

[Comunes (>1/100, <1/10) raras (>1/100, <1/100)]

Transtornos psiquiátricos:

Raro: insomnio.

Transtornos neurológicos:

Raros: disartria, hipoestesia, alteración sensorial.

Transtornos oculares:

Raros: miosis, campo visual reducido.

Transtornos cardíacos:
Raro: bradicardia.

Transtornos respiratorios, torácicos y mediastinales:
Raros: disnea, sibilancia.

Transtornos gastrointestinales:
Raros: malestar epigástrico, sonidos anormales en el intestino, boca seca, náusea, dolor estomacal.

Investigaciones:
Común: aumentos de ALT.

Adicionalmente, se reportaron dos reacciones adversas serias en los estudios clínicos en náusea y vómito postquirúrgicos en los pacientes que recibieron dosis más altas de Aprepitant: un caso de estreñimiento y un caso de bloqueo parcial del intestino delgado.

Otros estudios

Se reportaron angioedema y urticaria como reacciones adversas severas en un paciente que recibió Aprepitant en un estudio en profilaxis de náusea y vómito inducidos por quimioterapia (NVIQ) y ausencia de náusea y vómito postquirúrgicos (NVPO).

Interacciones:

El Aprepitant es un sustrato, un inhibidor de débil a moderado (dependiente de la dosis) y un inductor de la enzima CYP3A4. También es un inductor de la CYP2C9.

Efecto de Aprepitant sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Aprepitant 40 mg puede aumentar en menor grado las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por la enzima CYP3A4 que se administren por vía intravenosa al mismo tiempo.

Aprepitant no se debe emplear al mismo tiempo que pimocida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición dependiente de la dosis de la CYP3A4 por Aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos y causar reacciones graves o mortales.

Se ha demostrado que Aprepitant induce el metabolismo de la warfarina y la tolbutamida, que son metabolizadas por la enzima CYP2C9. La coadministración de Aprepitant con estos y otros medicamentos que son metabolizados por la CYP2C9, como la fenitoína, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos.

Es improbable que Aprepitant interactúe con medicamentos que son sustratos para la P-glucoproteína transportadora, como demostró la ausencia de interacción de Aprepitant con la digoxina en un estudio clínico sobre interacciones farmacológicas.

Antagonistas de la serotonina: en estudios clínicos sobre interacciones farmacológicas, Aprepitant no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética del ondansetrón, del granisetron o del hidrodolasetron (el metabolito activo de dolasetron).

Corticosteroides:

Dexametasona: Una sola dosis de Aprepitant (40 mg), coadministrada con una sola dosis de Dexametasona 20 mg por vía oral, incrementó el ABC de Dexametasona 1.45 veces. Por lo tanto, no se recomienda ajuste de dosis.

Metilprednisolona: aunque la administración concomitante de metilprednisolona con una sola dosis de Aprepitant 40 mg no ha sido estudiada, una sola dosis de Aprepitant 40 mg produce una débil inhibición de la enzima CYP3A4 (basado en el estudio de interacción con midazolam) y no se espera que se alteren las concentraciones en plasma de metilprednisolona de forma clínicamente significativa. Por lo tanto, no se recomienda ajuste de dosis.

Warfarina: en los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, después de la administración de una sola dosis de Aprepitant 40 mg para la prevención de la náusea y el vómito postquirúrgicos, se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina (RNI) en un periodo de dos semanas, en particular de los siete a los diez días.

Midazolam: Una sola dosis de Aprepitant (40 mg) incrementó el ABC de midazolam 1.2 veces el día 1, cuando se coadministraron una sola dosis de midazolam 2 mg por vía oral el día 1 y Aprepitant 40 mg; este efecto no se consideró clínicamente importante.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de Aprepitant

El Aprepitant es un sustrato de la CYP3A4, por lo que la coadministración de Aprepitant con medicamentos que inhiben la actividad de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Aprepitant. Por lo tanto, se debe tener precaución al coadministrar Aprepitant con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol), pero la coadministración de Aprepitant con inhibidores moderados de la CYP3A4 (como el diltiazem) no causa cambios de importancia clínica en las concentraciones plasmáticas de Aprepitant.

Por ser Aprepitant un sustrato de la CYP3A4, la coadministración de Aprepitant con medicamentos que son inductores potentes de la actividad de la CYP3A4 (como la

rifampina) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Aprepitant y, como consecuencia, la eficacia del último.

Otras interacciones

Paroxetina: La coadministración una vez al día de Aprepitant 85 mg o 170 mg y 20 mg de paroxetina una vez al día disminuyó aproximadamente 25% las ABCs y aproximadamente 20% las $C_{\max}$ de ambos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo Etario:

Hombres y Mujeres, mayores de 18 años.

Dosificación:

Prevención de la náusea y el vómito post quirúrgicos

La dosis oral recomendada de Aprepitant es de 40 mg dentro de las tres horas previas a la aplicación de la anestesia.

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

No es necesario ajustar la dosificación según el sexo o la raza del paciente.

No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina <30 ml/min) ni en los pacientes con nefropatía terminal tratados con hemodiálisis.

No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (puntuación de Child-Pugh de 5 a 9). No hay datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración.
- Información para prescribir allegada mediante el radicado 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 a referencia con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula dura contiene 40 mg de Aprepitant

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Prevención de la náusea y el vómito postquirúrgicos

Contraindicaciones: Aprepitant está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Aprepitant no se debe emplear al mismo tiempo que pimocida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición dependiente de la dosis de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) por Aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos y causar reacciones graves o mortales.

Solo se debe usar durante el embarazo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para la madre y el feto. No está determinada su seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Aprepitant es un inhibidor dependiente de la dosis de CYP3A4 y se debe usar con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos administrados por vía oral, que son metabolizados principalmente por la enzima CYP3A4 (Ver Interacciones). Sin embargo no se espera que la inhibición débil de CYP3A4 de una sola dosis de 40 mg de Aprepitant altere las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos de forma clínicamente significativa.

La coadministración de Aprepitant y warfarina puede provocar una disminución clínicamente significativa en el tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (RNI). En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, después de la administración de una sola dosis de 40 mg de Aprepitant para la prevención de la náusea y el vómito postquirúrgicos, se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina (RNI) en un periodo de dos semanas, en particular de los siete a los diez días (Ver Interacciones).

Uso en niños: no se ha determinado la seguridad y la eficacia de Aprepitant en niños.

Uso en pacientes de edad avanzada: en los estudios clínicos, la eficacia y la seguridad de Aprepitant fueron similares en los pacientes de edad avanzada (65 años) y en los de menos edad (<65 años). No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Reacciones adversas:

En estudios clínicos bien controlados en pacientes que recibieron anestesia general balanceada, se les administró Aprepitant 40 mg por vía oral y a otro grupo ondansetrón 4 mg por vía intravenosa. Aprepitant fue generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en estos estudios clínicos fue descrita como de leves a moderadas en intensidad.

Se reportaron reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Aprepitant 40 mg por vía oral en comparación con alrededor del 6% de los pacientes tratados con ondansetrón 4 mg por vía intravenosa.

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el medicamento reportadas en pacientes tratados con Aprepitant y con una mayor incidencia que con ondansetrón fueron aumentos de ALT (1.1%).

Las siguientes reacciones adversas se observaron en los pacientes tratados con Aprepitant y con una mayor incidencia que con ondansetrón:

[Comunes (>1/100, <1/10) raras (>1/100, <1/100)]

Transtornos psiquiátricos:

Raro: insomnio.

Transtornos neurológicos:

Raros: disartria, hipoestesia, alteración sensorial.

Transtornos oculares:

Raros: miosis, campo visual reducido.

Transtornos cardíacos:

Raro: bradicardia.

Transtornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Raros: disnea, sibilancia.

Trastornos gastrointestinales:

Raros: malestar epigástrico, sonidos anormales en el intestino, boca seca, náusea, dolor estomacal.

Investigaciones:

Común: aumentos de ALT.

Adicionalmente, se reportaron dos reacciones adversas serias en los estudios clínicos en náusea y vómito postquirúrgicos en los pacientes que recibieron dosis más altas de Aprepitant: un caso de estreñimiento y un caso de bloqueo parcial del intestino delgado.

Otros estudios

Se reportaron angioedema y urticaria como reacciones adversas severas en un paciente que recibió Aprepitant en un estudio en profilaxis de náusea y vómito inducidos por quimioterapia (NVIQ) y ausencia de náusea y vómito postquirúrgicos (NVPO).

Interacciones:

El Aprepitant es un sustrato, un inhibidor de débil a moderado (dependiente de la dosis) y un inductor de la enzima CYP3A4. También es un inductor de la CYP2C9.

Efecto de Aprepitant sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Aprepitant 40 mg puede aumentar en menor grado las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por la enzima CYP3A4 que se administren por vía intravenosa al mismo tiempo.

Aprepitant no se debe emplear al mismo tiempo que pimocida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición dependiente de la dosis de la CYP3A4 por Aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos y causar reacciones graves o mortales.

Se ha demostrado que Aprepitant induce el metabolismo de la warfarina y la tolbutamida, que son metabolizadas por la enzima CYP2C9. La coadministración de Aprepitant con estos y otros medicamentos que son metabolizados por la CYP2C9, como la fenitoína, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos.

Es improbable que Aprepitant interactúe con medicamentos que son sustratos para la P-glucoproteína transportadora, como demostró la ausencia de interacción

de Aprepitant con la digoxina en un estudio clínico sobre interacciones farmacológicas.

Antagonistas de la serotonina: en estudios clínicos sobre interacciones farmacológicas, Aprepitant no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética del ondansetrón, del granisetron o del hidrodolasetron (el metabolito activo de dolasetron).

Corticosteroides:

Dexametasona: Una sola dosis de Aprepitant (40 mg), coadministrada con una sola dosis de Dexametasona 20 mg por vía oral, incrementó el ABC de Dexametasona 1.45 veces. Por lo tanto, no se recomienda ajuste de dosis.

Metilprednisolona: aunque la administración concomitante de metilprednisolona con una sola dosis de Aprepitant 40 mg no ha sido estudiada, una sola dosis de Aprepitant 40 mg produce una débil inhibición de la enzima CYP3A4 (basado en el estudio de interacción con midazolam) y no se espera que se alteren las concentraciones en plasma de metilprednisolona de forma clínicamente significativa. Por lo tanto, no se recomienda ajuste de dosis.

Warfarina: en los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, después de la administración de una sola dosis de Aprepitant 40 mg para la prevención de la náusea y el vómito postquirúrgicos, se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina (RNI) en un periodo de dos semanas, en particular de los siete a los diez días.

Midazolam: Una sola dosis de Aprepitant (40 mg) incrementó el ABC de midazolam 1.2 veces el día 1, cuando se coadministraron una sola dosis de midazolam 2 mg por vía oral el día 1 y Aprepitant 40 mg; este efecto no se consideró clínicamente importante.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de Aprepitant

El Aprepitant es un sustrato de la CYP3A4, por lo que la coadministración de Aprepitant con medicamentos que inhiben la actividad de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Aprepitant. Por lo tanto, se debe tener precaución al coadministrar Aprepitant con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol), pero la coadministración de Aprepitant con inhibidores moderados de la CYP3A4 (como el diltiazem) no causa cambios de importancia clínica en las concentraciones plasmáticas de Aprepitant.

Por ser Aprepitant un sustrato de la CYP3A4, la coadministración de Aprepitant con medicamentos que son inductores potentes de la actividad de la CYP3A4 (como la rifampina) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Aprepitant y, como consecuencia, la eficacia del último.

Otras interacciones

Paroxetina: La coadministración una vez al día de Aprepitant 85 mg o 170 mg y 20 mg de paroxetina una vez al día disminuyó aproximadamente 25% las ABCs y aproximadamente 20% las C_{máx} de ambos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo Etario:

Hombres y Mujeres, mayores de 18 años.

Dosificación:

Prevención de la náusea y el vómito post quirúrgicos

La dosis oral recomendada de Aprepitant es de 40 mg dentro de las tres horas previas a la aplicación de la anestesia.

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

No es necesario ajustar la dosificación según el sexo o la raza del paciente.

No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina <30 ml/min) ni en los pacientes con nefropatía terminal tratados con hemodiálisis.

No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (puntuación de Child-Pugh de 5 a 9). No hay datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacologica 8.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegada mediante el radicado 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.

3.1.6.6. PLAQUESYN

Expediente : 200113326
 Radicado : 2016110247
 Fecha : 11/08/2016
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
 Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada Cápsula con microgranulo recubierto para liberación controlada contiene Ácido Acetil Salicílico (ASA), 162.5 mg

Forma Farmacéutica: Cápsulas con microgránulos recubiertos para liberación controlada

Indicaciones:

*Reducción del riesgo de muerte e infarto de miocardio (IM) en pacientes con enfermedad arterial coronaria crónica, como los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o angina de pecho inestable o con angina estable crónica.

*Reducción del riesgo de muerte y accidente cerebrovascular recurrente en pacientes que han sufrido un ictus isquémico o ataque isquémico transitorio.

Limitación de uso: No se debe utilizar en situaciones donde se requiere un rápido inicio de acción, como el tratamiento del infarto agudo de miocardio, o antes de una intervención coronaria percutánea.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad a anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs).
 Pacientes con el síndrome de asma, rinitis y pólipos nasales. Puede causar urticaria severa, angioedema, o broncoespasmo.

Precauciones y Advertencias:

*Riesgo de hemorragia: Aumento del riesgo de sangrado. Los factores de riesgo para el sangrado incluyen el uso de otros fármacos que aumentan el riesgo de sangrado (por ejemplo, anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, y el uso crónico de AINEs).

*Enfermedad Ulcerosa Péptica: puede causar ulceración gástrica y hemorragia. Se debe evitar en pacientes con antecedentes de enfermedad de úlcera péptica activa.

*Toxicidad fetal: El ASA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. El uso de ASA durante las últimas etapas del embarazo puede causar bajo peso al nacer, aumento de la incidencia de hemorragia intracraneal en niños prematuros, mortinatos y muerte neonatal.

Debido a que los AINEs pueden causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal, se debe evitar este fármaco en el tercer trimestre del embarazo.

Reacciones Adversas:

Experiencia en ensayos clínicos: La siguiente es una lista de reacciones adversas que han sido reportados en la literatura para los productos que contienen ASA a dosis bajas.

*Sistema Nervioso Central: Agitación, edema cerebral, coma, confusión, mareos, dolor de cabeza, letargo, convulsiones.

*Líquidos y electrolitos: hiperpotasemia, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria.

*Gastrointestinales: Dispepsia, elevación de las enzimas hepáticas, hepatitis, síndrome de Reye.

*Renal: Nefritis intersticial, necrosis papilar, proteinuria, insuficiencia renal e insuficiencia.

Interacciones:

*Alcohol: No tomar este medicamento 2 horas antes o 1 hora después de consumir alcohol. El alcohol puede interferir con las propiedades de liberación controlada de Plaquesyn.

*Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA): En pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (como las relativas a la terapia con diuréticos), o que tienen comprometida la función renal, la administración simultánea de AINEs, con los inhibidores del SRAA, puede causar deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se debe vigilar periódicamente la función renal en pacientes que reciben este fármaco con inhibidores del SRAA.

Los AINEs pueden atenuar los efectos antihipertensivos de los inhibidores del SRA.

*Anticoagulantes y Antiplaquetarios: Se aumenta el riesgo de sangrado.

*Anticonvulsivos: Los salicilatos pueden desplazar la fenitoína y el ácido valproico de su unión a proteínas, conduciendo a una probable disminución en la concentración total de fenitoína y a un aumento en los niveles de ácido valproico plasmático.

*Metotrexato: Los salicilatos puede inhibir el aclaramiento renal del metotrexato, lo que conduce a toxicidad de la médula ósea, especialmente en los ancianos o en los pacientes con función renal alterada.

*Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs): El uso concurrente de ASA con otros AINEs aumenta el riesgo de sangrado y puede resultar en insuficiencia renal. El ibuprofeno puede interferir con el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina a dosis bajas. Los pacientes que utilizan ASA a dosis bajas y toman una dosis única de 400 mg de ibuprofeno, deben tomar el ibuprofeno al menos 2-4 horas o más, después de la ingestión de ASA. Se deberían esperar unas 8 horas después de la dosificación de ibuprofeno, antes de dar la aspirina, para evitar una interferencia significativa. Los AINEs no selectivos pueden interferir con el efecto antiplaquetario de la aspirina a dosis bajas.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es de 162,5mg por día, tomada con un vaso lleno de agua, a la misma hora cada día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

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

-Evaluación Farmacológica de la Nueva concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios de bioequivalencia en ayuno y en condiciones postprandiales frente al producto de la referencia Durlaza cápsulas de liberación extendida de New Haven Pharmaceuticals Inc., ya que sólo se adjuntó información de literatura.

3.1.6.7. LAFAXIN®

Expediente : 20112109
 Radicado : 2016095801
 Fecha : 15/07/2016
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A.

Composición: Tabletas de liberación prolongada

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 225 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 150 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 37.5 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

Lafaxin® está indicado para el tratamiento de la depresión asociada con ansiedad. Para la prevención y recaída y para la recurrencia de la depresión. Tratamiento de la ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones:

Lafaxin® está contraindicado en:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Precauciones y Advertencias:

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante

las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe venlafaxina también pueden estar asociados con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor debe ser observado, por tanto, al tratar a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, son conocidos por tener un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Seguimiento a los pacientes y, en particular aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia con medicamentos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento, comportamiento o pensamientos suicidas clínica y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Población pediátrica: La venlafaxina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) se observaron con mayor frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si, sobre la base de la necesidad clínica, una decisión de tratar se adoptase no obstante, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente la aparición de síntomas de suicidio. Además, los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

Síndrome de serotonina:

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación , alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo , taquicardia , presión arterial lábil , hipertermia) , aberraciones neuromusculares (por ejemplo , hiperreflexia , falta de coordinación) y / o síntomas gastrointestinales (por ejemplo , náuseas , vómitos , diarrea) .

El síndrome de serotonina en su forma más severa, puede parecerse a NMS , que incluye hipertermia, rigidez muscular , inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápida de los signos vitales y cambios del estado mental .

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y / o dopaminérgicos se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis.

No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Glaucoma de ángulo estrecho:

Midriasis puede ocurrir en asociación con venlafaxina. Se recomienda que los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) ser estrechamente monitorizados.

Presión sanguínea:

Incrementos relacionados con la dosis en la presión arterial se han notificado con frecuencia con venlafaxina. En algunos casos, gravemente presión arterial elevada que requiere tratamiento inmediato ha sido reportado en la experiencia post-comercialización. Todos los pacientes deben ser examinados cuidadosamente para la hipertensión arterial y la hipertensión preexistente deben ser controlados antes de iniciación del tratamiento. La presión arterial debe ser revisado periódicamente, tras el inicio del tratamiento y después de aumentar la dosis. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo, aquellos con deterioro de la función cardíaca.

Ritmo cardíaco:

El aumento de la frecuencia cardíaca puede ocurrir, en particular con dosis más altas. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

Enfermedad cardíaca y el riesgo de arritmia:

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, torsade de pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardíacas fatales con el uso de venlafaxina, especialmente en caso de sobredosis o en pacientes

con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc / TdP. El balance de riesgos y beneficios debe ser considerado antes de prescribir venlafaxina a pacientes con alto riesgo de arritmia cardíaca grave o prolongación de convulsiones QTc.

Las convulsiones pueden ocurrir con el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los antidepresivos, venlafaxina debe introducirse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones, y los pacientes afectados debe vigilarse estrechamente. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Hiponatremia:

Los casos de hiponatremia y / o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con venlafaxina. Esta mayor frecuencia se ha reportado en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos, y los pacientes que de otro modo son agotados-volumen pueden estar en mayor riesgo para este evento.

Sangrado anormal:

Los medicamentos que inhiben la recaptación de serotonina pueden conducir a la reducción de la función plaquetaria. Eventos relacionados con ISRS y IRSN uso sangrado ha situado entre los equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias gastrointestinales y hasta mortales. El riesgo de hemorragia puede aumentar en los pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a la hemorragia, incluidos los pacientes tratados con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

Colesterol sérico:

Los aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico se registraron en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo tratados durante al menos 3 meses en los ensayos clínicos controlados con placebo. La medición de los niveles de colesterol en suero se debe considerar durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

La seguridad y la eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con agentes de pérdida de peso, incluyendo fentermina, no se han establecido. No se recomienda la co-administración de venlafaxina y agentes de pérdida de peso. La venlafaxina no está indicado para la pérdida de peso solo o en combinación con otros productos.

Manía / hipomanía:

Manía / hipomanía se puede producir en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina.

Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar.

Agresión:

La agresión puede ocurrir en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto ha sido reportado en virtud de iniciación, los cambios de dosis y la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

Interrupción del tratamiento:

Los síntomas de abstinencia cuando se interrumpe el tratamiento, son frecuentes, especialmente cuando se interrumpe de forma brusca. En los ensayos clínicos, los eventos adversos observados al interrumpir el tratamiento (se estrecha y post-Reducción) ocurrieron en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaron placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y / o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones notificadas con más frecuencia. Generalmente, estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en intensidad. Por lo general ocurren dentro de los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido informes muy raros de estos síntomas en pacientes que han perdido inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que la venlafaxina se disminuya gradualmente cuando se interrumpe el tratamiento durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Acatisia / inquietud psicomotora:

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto es más probable que ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Boca seca:

La boca seca se informó en el 10% de los pacientes tratados con venlafaxina. Esto puede aumentar el riesgo de caries, y los pacientes deben ser advertidos sobre la importancia de la higiene dental.

Diabetes:

En los pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS o venlafaxina puede alterar el control glucémico. pueden necesitar ser ajustada de insulina y / o la dosis antidiabética oral.

Interacciones de prueba de laboratorio-drogas:

Pruebas de detección de inmunoensayo orina positivos falsos de la fenciclidina (PCP) y las anfetaminas han sido reportados en pacientes que toman venlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Pueden esperarse resultados falsos positivos durante varios días después de la discontinuación de la terapia con venlafaxina. Pruebas de confirmación, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguirán venlafaxina de PCP y las anfetaminas.

Potencial de obstrucción gastrointestinal

Debido a que el comprimido de liberación prolongada Venlafaxina AGP es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no debería normalmente ser administrado a pacientes con GI severa pre-existentes estrechamiento pacientes (patológicas o iatrogénicas) o en con disfagia o dificultad significativa para tragar los comprimidos. Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados con la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación prolongada no deformables.

Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada sólo deben usarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero

Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada contienen lactosa.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa LAPP no deben tomar este medicamento.

Reacciones Adversas:

Lafaxin® Las reacciones adversas que más comúnmente ($> 1/10$) se reportaron en los ensayos clínicos fueron: náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: 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 $< 1 / 1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
Sistema corporal					
sangre y sistema linfático					Trombocitopenia , enfermedad de la sangre , incluyendo agranulocitosis , anemia aplásica, neutropenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Desórdenes endocrinos					Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito			Hiponatremia
Desórdenes siquiátricos		estado de confusión, despersonalización , anorgasmia , disminución de la libido , nerviosismo, insomnio, sueños anormales	Alucinación, desrealización, agitación , orgasmo anormal (hembra) , apatía , hipomanía , bruxismo		idea suicida y comportamiento suicida * , delirio , Agresión**
Desórdenes del sistema nervioso	Mareos , dolor de cabeza ***	Somnolencia, temblores, parestesia , hipertensión	Acatisia / Inquietud psicomotora , Síncope , mioclonos , Coordinación,	Convulsión	Síndrome neuroléptico maligno (SNM) , síndrome serotoninérgico ,

			trastorno anormal Equilibrio, disgeusia		trastornos extrapiramidales , incluyendo distonía y discinesia , discinesia tardía
Enfermedad visual		Deficiencia visual , incluyendo visión borrosa , midriasis , trastornos de la acomodación			glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus			Vértigo
Enfermedad cardíaca		Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular , taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes)
Enfermedad vascular		Hipertensión, vasodilatación (en su mayoría de color)	Hipotensión ortostática		Hipotensión , sangrado (sangrado de las mucosas)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezo	Disnea		eosinofilia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nausea, boca seca	Vómito, Diarrea, costipación	Hemorragia gastrointestinal		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, función anormal en test de hígado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis incluyendo sudor nocturno		Angioedema , reacción de fotosensibilización , equimosis , erupción cutánea, alopecia		síndrome de Stevens - Johnson , eritema multiforme , necrólisis epidérmica tóxica , prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos		Disuria (principalmente	Retención urinaria	Incontinencia urinaria	

os y del tejido conjuntivo		dificultad para orinar), Polaquiuria			
Aparato reproductor y trastornos mamarios		trastornos menstruales asociados con el aumento de la hemorragia o sangrado irregular (por ejemplo, la menorragia , metrorragia) , trastornos de la eyaculación , disfunción eréctil			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga , escalofríos			
En investigación		Incremento de Colesterol en sangre	Aumento o disminución de peso		Electrocardiogram a QT prolongado , Tiempo de sangrado prolongado , prolactina en sangre aumentó

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

- Irreversible IMAO no selectivo

La venlafaxina no debe ser utilizado en combinación con inhibidores de la MAO irreversible no selectivo. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

- Reversible, selectivo inhibidor de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de venlafaxina con un IMAO reversible y selectiva, como la moclobemida, no se recomienda. Después del tratamiento con un inhibidor de la MAO reversibles, un tiempo de espera inferior a 14 días se puede utilizar antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que la

venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO reversible.

- Reversible, no selectivo IMAO (linezolid)

El antibiótico linezolid es un IMAO reversible y no selectiva débil y no se debe administrar a los pacientes tratados con venlafaxina.

Reacciones adversas graves se han reportado en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un IMAO y empezó con venlafaxina, o han tenido recientemente el tratamiento con venlafaxina suspenderse antes de iniciar el tratamiento con un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, rubor, mareos, e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

El síndrome de serotonina

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para la vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como triptófano suplementos) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un SNRI o un agonista del receptor de la serotonina (triptanos) se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Sustancias activas sobre el SNC

El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado de forma sistemática. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC.

Etanol

La venlafaxina se ha demostrado no aumentar el deterioro de las habilidades motoras y mentales causados por etanol. Sin embargo, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, los pacientes deben ser advertidos de evitar el consumo de alcohol.

Los fármacos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del intervalo QTc y / o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) se incrementa con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. La coadministración de estos medicamentos debe evitarse.

clases relevantes incluyen:

- Clase Ia y III antiarrítmicos (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina)
- Algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina)

- Algunos antihistamínicos
- Algunos antibióticos quinolonas (por ejemplo, moxifloxacina)

La lista anterior no es exhaustiva y otros medicamentos individuales que se sabe aumentan significativamente el intervalo QT debe ser evitado.

Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

Un estudio farmacocinético con ketoconazol rápidos de CYP2D6 (EM) y los metabolizadores lentos (PM) dio como resultado el valor de AUC de venlafaxina (70% y 21% en sujetos CYP2D6 PM y EM, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (33% y 23% en CYP2D6 PM y EM sujetos, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina pueden aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución si la terapia de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina de forma concomitante.

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

Litio

El síndrome serotoninérgico puede ocurrir con el uso concomitante de venlafaxina y litio.

Diazepam

La venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. El diazepam no parece afectar a la farmacocinética de venlafaxina u O-desmetilvenlafaxina. No se sabe si existe una farmacocinética y / o interacción farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

Imipramina

La venlafaxina no afectó a la farmacocinética de la imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC 2-OH-desipramina proporción de 2,5 a 4,5 veces cuando se administró venlafaxina 75 mg a 150 mg al día. La imipramina no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. La importancia clínica de esta interacción es desconocido. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y la imipramina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró una reducción del 42% en el aclaramiento total oral, un aumento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la C_{máx}, pero no hubo cambios en la vida media para el haloperidol. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Risperidona

La venlafaxina aumentó el AUC de risperidona en un 50%, pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la fracción total activa (risperidona más 9-hidroxi-risperidona). La importancia clínica de esta interacción es desconocido.

Metoprolol

La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol a voluntarios sanos en un estudio de interacción farmacocinética tanto para los productos medicinales resultó en un aumento de las concentraciones plasmáticas de metoprolol en aproximadamente 30 a 40% sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hydroxymetoprolol. La relevancia clínica de este hallazgo en pacientes hipertensos es desconocido. Metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

Indinavir:

Un estudio farmacocinético con indinavir ha mostrado una disminución del 28 % en el AUC y una disminución del 36% en la C_{max} de indinavir . Indinavir no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O - desmetilvenlafaxina . La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Lafaxin® de acuerdo con la indicación a tratar es:

Posología:

Episodios depresivos mayores:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 375 mg / día. Aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, aumenta la dosis pueden realizarse a intervalos más frecuentes, pero no menos de 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado periódicamente sobre una base de caso por caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de la recurrencia de episodios depresivos mayores (MDE). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en la prevención de la recurrencia de MDE es el mismo que el utilizado durante el episodio actual.

Medicamentos antidepresivos deben continuar durante al menos seis meses tras la remisión.

Trastorno de ansiedad generalizada:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Desorden de ansiedad social:

La dosis recomendada para la venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. No hay evidencia de que las dosis mayores confieren ningún beneficio adicional.

Sin embargo, en pacientes individuales que no responden a la inicial 75 mg / día, aumenta hasta una dosis máxima de 225 mg / día puede ser considerado. Aumento de la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Trastorno de pánico:

Se recomienda que una dosis de 37,5 mg / día de venlafaxina de liberación prolongada puede utilizar durante 7 días. La dosificación debe ser aumentada a 75 mg / día. Los pacientes que no responden a la dosis / día 75 mg puedan beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. El aumento de la dosificación puede realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Personas de edad avanzada:

Se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina en base a la edad del paciente. Sin embargo, se debe tener precaución en el tratamiento de las personas de edad (por ejemplo, debido a la posibilidad de insuficiencia renal, la posibilidad de cambios en la sensibilidad de neurotransmisores y la afinidad que ocurre

con el envejecimiento). La dosis efectiva más baja se debe utilizar siempre, y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se requiere un aumento de la dosis.

Población pediátrica:

La venlafaxina no está recomendada para uso en niños y adolescentes.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron la eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de la venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, en general, se debe considerar una reducción de la dosis del 50 %. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución, y una reducción de la dosis en más del 50 % debe ser considerado. El beneficio potencial debe sopesarse frente a los riesgos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Aunque es necesario que los pacientes con la tasa de filtración glomerular (TFG) entre 30-70 ml / minuto sin cambio en la dosis, se recomienda precaución. Para los pacientes que requieren hemodiálisis y en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml / min), la dosis debe reducirse en un 50 %. Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con venlafaxina:

La interrupción brusca debe ser evitada. Cuando se interrumpe el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período de por lo menos una o dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de retirada. Si los síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento, restablecer la dosis prescrita previamente puede ser considerado. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual.

Forma de administración:

Para uso oral.

Se recomienda que los comprimidos de venlafaxina de liberación prolongada tomarse con comida, aproximadamente a la misma hora cada día. Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido y no se dividen, aplastados, se mastican o se disuelven.

Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada en una dosis diaria equivalente más cercano. Por ejemplo, comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata de 37,5 mg dos veces al día pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada de 75 mg una vez al día. los ajustes de dosis individuales pueden ser necesarios.

El comprimido de liberación prolongada no se deformará durante toda la digestión liberando el ingrediente activo y se elimina intacto en las heces.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina 225 mg
- Estudios farmacocinéticos y los perfiles comparativos que soportan la validez de las formulaciones de las cuatro concentraciones del producto.
- Inserto 02.07.2015
- Información para prescribir 2.7.2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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.

3.1.6.8. VITAROS 3 mg/g CREMA

Expediente : 20113619
 Radicado : 2016113896
 Fecha : 19/08/2016
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A
 Fabricante : Groupe Parima INC

Composición:

Cada dispensador de dosis única contiene: 300 microgramos de alprostadil en 100 mg de crema (3 mg/g)

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones: Tratamiento de hombres de 18 o más años de edad con disfunción eréctil, que es la incapacidad de alcanzar o mantener una erección penénea suficiente para un desempeño sexual satisfactorio.

Contraindicaciones:

Vitaros no debe usarse en pacientes con algunas de las siguientes condiciones:

- Desórdenes subyacentes como hipotensión ortostática, infarto de miocardio y síncope.
- Hipersensibilidad conocida al Alprostadil o alguno de los excipientes de Vitaros.
- Condiciones que pueden predisponer a priapismo, como ser anemia de células falciformes (o drepanocítica) o heterocigosis para ésta, trombocitopenia, policitemia o mieloma múltiple o leucemia.
- Anatomía anormal del pene como hipospadias severas, en pacientes con deformación anatómica del pene, como curvatura y en pacientes con uretritis y balanitis (inflamación / infección del glande del pene).
- Predisposición a trombosis venosa o quienes presenten síndrome de hiperviscosidad y que, por lo tanto, tengan un riesgo aumentado de priapismo (erección rígida de 4 o más horas de duración).
- Vitaros no debe usarse en pacientes a quienes se les recomiende no realizar actividad sexual, como ser en hombres con condiciones cardiovasculares o cerebrovasculares inestables.
- Vitaros no se debe utilizar para mantener relaciones sexuales con una mujer con capacidad de embarazarse a menos que la pareja utilice un método de barrera o condón

Precauciones y Advertencias:

Efectos Locales

Priapismo:

Se han observado, aunque raramente, erecciones prolongadas de más de 4 horas de duración (priapismo) con el uso de Vitaros. El priapismo fue observado en dos estudios de 3 meses, en 1 paciente (0.06 %) y en el estudio de más de 6 meses, en 5 pacientes (0.4 %). Si presentara priapismo, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata.

Si el priapismo no se trata inmediatamente, se puede dañar el tejido del pene y puede resultar en la pérdida permanente de la potencia.

Hipotensión/Síncope:

La hipotensión sintomática (mareos) y el síncope se presentaron en un pequeño porcentaje de pacientes 6/1280 (0.5%), durante la dosis en los estudios clínicos de fase 3.

Los pacientes deben estar prevenidos de evitar actividades, como conducir o tareas riesgosas, que pudieran llevar a una lesión si se presentara una hipotensión o síncope después de la administración de Vitaros.

Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

Insuficiencia Renal:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

Pacientes con Enfermedad Neurológica:

No se han realizados estudios clínicos en pacientes con un antecedentes de enfermedad neurológica o lesión espinal.

Precauciones Generales:

Precauciones sobre la Administración:

Vitaros debe ser aplicado de acuerdo con las instrucciones antes mencionadas. La exposición intrauretral inadvertida puede resultar en ardor del pene o sensación de hormigueo y dolor.

Se carece de información sobre la exposición intrauretral repetida a largo plazo de Vitaros.

Enfermedad de Transmisión Sexual:

Debe informarse a los pacientes que Vitaros no otorga protección contra el contagio de enfermedades de transmisión sexual. Debe aconsejarse a los pacientes y parejas que usen Vitaros que usen medidas de protección necesarias para prevenir el contagio de enfermedades de transmisión sexual, incluyendo al virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Efectos Adversos de la Pareja Sexual:

Los profesionales de la salud deben aconsejar a sus pacientes que informen a sus parejas sexuales que están usando Vitaros. Las parejas de los usuarios de Vitaros pueden experimentar eventos adversos, más comúnmente irritación vaginal. Por ello es preferible el uso de método de barrera (condón, profiláctico).

No han sido estudiados los efectos de Vitaros sobre la mucosa oral ni anal. Se debe usar método de barrera (condón, profiláctico) para practicar sexo oral (felación) o sexo anal.

Uso con Parejas: Mujeres en Edad Reproductiva, Mujeres Embarazadas y en Periodo de Lactancia:

Vitaros no tiene propiedades anticonceptivas. Se recomienda que las parejas que usan Vitaros utilicen un método de anticoncepción adecuado si la pareja femenina tiene el potencial de quedar embarazada.

No existe información sobre los efectos del alprostadil sobre el embarazo temprano, en los niveles que llegan a la pareja mujeres. Se debe usar condón para el coito con mujeres en edad reproductiva, embarazo o lactancia.

Uso con Condones (profilácticos) de Látex:

Para el uso solo se investigaron condones de materiales a base de látex; en caso de empleo de otros materiales no se puede excluir el riesgo de daño del condón.

Reacciones Adversas:

Datos de los Estudios Clínicos:

Los eventos adversos relacionados con el fármaco más comúnmente reportados por los pacientes durante los estudios clínicos fueron reacciones locales urogenitales, transitorias, en el sitio de la aplicación o alrededor del mismo, incluyendo ardor, dolor, comezón (prurito, picazón), hormigueo y eritema del pene después de la aplicación, las cuales fueron de intensidad leves a moderadas y transitorias, con una duración de 1 a 2 horas.

Estos eventos adversos locales fueron bien tolerados por la mayoría de los pacientes y fueron comparables entre las dosis de alprostadil.

Lista Tabulada de Reacciones Adversas:

Los eventos adversos más comúnmente reportados en el tratamiento con Vitaros se presentan en la siguiente tabla. (Muy común $\geq 1/10$; Común $\geq 1/100$, $<1/10$; No común $\geq 1/1000$, $<1/100$; Raros $\geq 1/10000$, $<1/1000$; Muy raros $<1/10000$).

Tabla 1 Reacciones Adversas

Clasificación de Sistema de Órgano (MedDRA)	Frecuencia	Reacción Adversa
Desórdenes del sistema nervioso	No común	Hiperestesia
Desórdenes del sistema vascular*	No común	Mareos Síncope

		Hipotensión
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Rash (erupción)
Desórdenes del tejido musculoesquelético y conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades
Desórdenes renales y urinarios	Frecuente	Dolor uretral
	Poco frecuente	Estenosis uretral Inflamación del tracto urinario
Desórdenes del sistema reproductivo y de las mamas	Frecuente	Ardor peneano Dolor peneano Eritema peneano Dolor genital Malestar genital Eritema genital Aumento en la erección Prurito genital Edema peneano Balanitis Hormigueo peneano Pulsaciones en el pene Entumecimiento del pene En las parejas femeninas: Sensación de ardor vulvovaginal Vaginitis

	Poco frecuente	Prurito peneano Erupciones (rash) genital Dolor escrotal Plenitud genital Rigidez excesiva Falta de sensación peneana Erección prolongada / priapismo† En las parejas femeninas: Prurito vulvovaginal
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Poco frecuente	Dolor en el sitio de aplicación

† El priapismo (Erección de más de 4 horas de duración) es una condición seria que requiere de un rápido tratamiento de un médico.

Poblaciones Especiales:

No existe una clara indicación de que alprostadil aumente el riesgo de eventos cardiovasculares, más allá de su efecto vasodilatador; no obstante, no puede excluirse que pacientes con enfermedades / factores de riesgo subyacentes presenten un riesgo mayor frente a la combinación de un aumento de la actividad sexual / física que está asociada con el uso de alprostadil

Interacciones:

No se realizaron estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con Vitaros. Basándose en la naturaleza de su metabolismo se considera que las interacciones medicamentosas son improbables.

Inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5):

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Vitaros en combinación con otros tratamientos para la disfunción eréctil, especialmente el tratamiento combinado con inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5) o sildenafil, tadalafil y vardenafil. Por lo tanto, Vitaros no debe ser usada en combinación con inhibidores de la PDE-5. Puesto que tanto Vitaros como los inhibidores de PDE-5 tienen efectos cardiovasculares, no se puede excluir un riesgo cardiovascular incrementado y aditivo.

Implantes de Pene, Fármacos Alfa Bloqueantes, Relajantes del Músculo Liso:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con implantes de pene o relajantes del músculo liso como la papaverina ni fármacos usados para inducir erecciones como los alfa bloqueantes (p. ej. fentolamina intracavernosa, timoxamina). Cuando se utilizan en combinación existe riesgo de priapismo (erección anormalmente prolongada y dolorosa).

Simpaticomiméticos, Descongestivos, Supresores del Apetito:

No se han llevado a cabo estudios de Vitaros en combinación con simpaticomiméticos, descongestivos y supresores del apetito (agentes anorexígenos). Cuando se usan en combinación puede existir una reducción en el efecto de alprostadil (inhibición por interacción farmacológica).

Anticoagulantes, Inhibidores de la Agregación Plaquetaria:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con anticoagulantes ni inhibidores de la agregación plaquetaria.

Cuando se usan en combinación puede existir un riesgo aumentado de sangrado uretral, hematuria.

Fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos:

Los pacientes tratados concomitantemente con fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos pueden mostrar un riesgo aumentado de hipotensión, especialmente en pacientes ancianos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis recomendadas:

Vitaros se aplica de manera tópica en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Vitaros está disponible en la concentración de dosificación de 300 mcg de alprostadil, cada 100 mg de crema.

Vitaros debe ser usado a demanda para lograr una erección. Antes de la auto-administración cada paciente debe ser instruido por un profesional médico sobre la técnica correcta para la administración de Vitaros.

La frecuencia máxima de uso será de no más de 2 a 3 veces por semana y de sólo una vez en un periodo de 24 horas. Cada dispensador de dosis única de Vitaros es para un único uso y debe desecharse apropiadamente después de emplearlo.

El inicio del efecto es de 5 a 30 minutos después de la administración. La duración del efecto es aproximadamente 1 a 2 horas. Sin embargo, la duración real variará de paciente a paciente.

La dosis inicial debe ser recomendada por un médico. Puede considerarse una dosis inicial de 300 mcg, especialmente en pacientes con DE (disfunción eréctil) severa, que presenten comorbilidades o no hayan respondido a los inhibidores de la PDE-5.

Los pacientes deben ser instruidos sobre la técnica apropiada de administración, se les debe proporcionar información sobre posibles efectos colaterales (como mareos, desmayos) y la necesidad de evitar operar maquinaria / conducir vehículos hasta que esté consciente de su tolerancia al fármaco.

Dosis Recomendadas – Poblaciones especiales:

* Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

* Insuficiencia Renal:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

* Pediátricos:

No han sido estudiados los efectos de la edad en la farmacocinética del Alprostadil tópico. Vitaros no está indicado para uso en niños ni en individuos menores de 18 años.

Método de Administración:

Aplicar Vitaros en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) dentro de los 5 a 30 minutos antes del momento esperado del coito, siguiendo las instrucciones que a continuación se mencionan:

1. Lavar sus manos antes de aplicar Vitaros. Retirar el dispensador del sobre protector rasgando completamente a lo largo del borde punteado. Retirar el dispensador del sobre. Guardar el sobre para después desechar el dispensador usado. Retirar la tapa de la punta del dispensador
 2. Sujetar la punta del pene con una mano y manipular cuidadosamente para ampliar la apertura del orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Ver la Fig. 2 (Nota, si usted no está circuncidado, primero retraer y sujetar la piel del prepucio antes de ampliar la apertura del pene).
 3. Sujetar el barril del dispensador entre sus dedos y colocar la punta del mismo sobre el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) y, cuidadosamente, presionar el émbolo con su pulgar hasta que toda la crema haya salido del barril del dispensador. Nota: No inserte la punta del dispensador en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina).
 4. Sujetar el pene en posición vertical durante aproximadamente 30 segundos para permitir que la crema penetre. Probablemente exista cierta cantidad de crema que no entre en la el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). El exceso de crema variará de acuerdo con el paciente y no es inusual que hasta la mitad de la dosis permanezca en el borde de la apertura. No use una segunda dosis para compensar la crema que no ingresó en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Cualquier exceso de crema en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) puede ser frotada suavemente con la punta del dedo en el orificio y la piel circundante al sitio de aplicación.
 5. Recuerde, cada dispensador de Vitaros está diseñado para una sola administración.
- Volver a poner la tapa en el dispensador colocarlo en el sobre abierto, doblarlo y desecharlo de acuerdo a los requisitos locales.
6. Vitaros puede irritar los ojos. Lave sus manos después de aplicar Vitaros.

Las ilustraciones proporcionadas pueden ser sustituidas por ilustraciones regionales apropiadas para la técnica de administración:

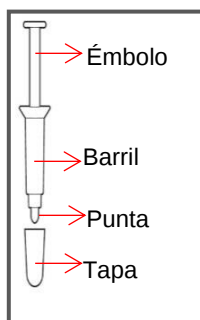


Fig. 1

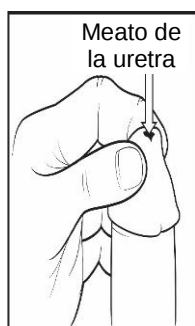


Fig. 2

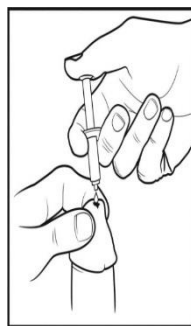


Fig. 3

Vía de Administración: Tópica en la punta del pene

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 Concentración
- Inclusión en las Normas Farmacológicas
- Inserto Versión Julio 2016
- Resumen de las Características del Producto Versión Julio 2016

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.

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLOGICAS

3.1.7.1 DESONISAL 0.10%.

Expediente : 19953180
Radicado : 2016019356
Fecha : 17/02/2016

Fecha CR : 21/09/2016

Interesado : El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos

Composición: Desonida 0,10000 g 100 mL. de loción, Ácido Salicílico 3,00000 g 100 mL. de loción.

Forma Farmacéutica: Solución Tópica

Indicaciones: Infecciones inflamatorias cutáneas. Coadyuvante en el tratamiento del acné.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a los componentes, lesiones tuberculosas, fungosas o virales de la piel. Evítese el contacto con los ojos.

El grupo de registros de la dirección de medicamentos y productos biológicos solicita a la sala especializada de comisión revisora de medicamentos comedidamente, asignar norma farmacológica para la asociación desonida 0,10 g + ácido salicílico 3,00 g en 100 ml. de loción (solución tópica), conceptuar sobre las posibles indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, dosificación, condición de venta.

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.

3.1.7.2. PEDIAVIT ZINC

Expediente : 19940150

Radicado : 2013084392

Fecha : 2013/07/30

Fecha CR : 2015/10/19

Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada mL de solución oral contiene:

Ácido ascórbico 100mg. D-pantenol (Dexpantenol) 4.90 mg. Gluconato ferroso dihidrato 42.84 mg equivalente a hierro elemental 5.00 mg, Nicotinamida 20 mg, Piridoxina clorhidrato (vitamina B6) 1.50 mg, Riboflavina 5 fosfato sódica 3.4364 mg equivalente a Riboflavina Base 2.50 mg, Tiamina clorhidrato 3.00 mg, Vitamina A palmitato (1.700.000 U.I.)/5 mg equivalente a Vitamina A 8500 U.I. Vitamina B12 (1:1000) equivalente a Cianocobalamina 6 µg, Vitamina D3 (1.000.000 UI/g) 1.7 mg equivalente a Vitamina D 1700 U.I., Sulfato de zinc monohidratado equivalente a zinc 11.25 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Suplemento vitamínico con minerales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora repuesta al auto generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de abril de 2015 numeral 3.1.2.1 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, con el fin de que se confirme la inclusión de la norma farmacológica, Indicaciones, contraindicaciones y condición de venta y si es posible la dosificación.

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

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 DOLEX® G NIÑOS

Expediente : 19948272
 Radicado : 2016141717
 Fecha : 07/10/2016
 Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S

Composición: Cada 100mL de jarabe contiene 3 g de acetaminofen + 20 mg de clorfeniramina maleato

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Manejo sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén, clorfeniramina, antihistamínicos o a cualquier otro componente de la fórmula. Pacientes que están tomando o han tomado en las últimas dos semanas, medicamentos con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), toda vez que la actividad anticolinérgica de la clorfeniramina se intensifica por los este tipo de sustancias. Niños menores de 2 años.

No usar si: es alérgico al acetaminofén, la clorfeniramina, otros antihistamínicos o a cualquier otro componente de la fórmula, esta o ha tomado durante las dos últimas semanas, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Precauciones y Advertencias:

En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento. Se debe tener precaución en pacientes ya que el producto contiene acetaminofén y clorfeniramina; en pacientes que padecen afecciones cardíacas, hipertensión, hipertrofia de la próstata, aumento de la presión intraocular (ejemplo glaucoma), epilepsia, bronquitis, bronquiectasia y asma bronquial. Las propiedades anticolinérgicas de la clorfeniramina pueden provocar somnolencia, mareo, visión borrosa, deterioro psicomotor y en algunos pacientes puede afectar seriamente la capacidad para manejar máquinas. Debe evitarse el consumo del alcohol ya que la clorfeniramina puede aumentar sus efectos. Debe consultar al médico si está consumiendo medicamentos que causan sedación, tales como los ansiolíticos o hipnóticos ya que su uso concurrente con la clorfeniramina puede causar un aumento en los efectos sedantes. Los niños y los ancianos son más propensos a experimentar efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de energía, inquietud, nerviosismo). Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para prescribir versión 07 (Septiembre de 2016) GDS APA V6.0 CFV1.0
- Textos para incluir en los empaques o para generar Inserto versión 07 (Septiembre de 2016) GDS APA V6.0 CFV1.0
- Información dirigida al consumidor versión 07 (Septiembre de 2016) GDS APA V6.0 CFV1.0
- Información adicional para el consumidor versión 07 (Septiembre de 2016) GDS APA V6.0 CFV1.0

Nueva dosificación:

Dosis

- No exceder la dosis diaria recomendada o la frecuencia de administración.
- Siempre se debe utilizar las dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- No tomar con otros productos que contienen acetaminofén, descongestionantes o antihistamínicos, incluyendo medicinas para el alivio de la tos o del resfriado.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas

- Si es necesario la dosis puede repetirse cada 4 horas, pero no más de 4 veces al día (24 horas).
- Si los síntomas persisten por más de 3 días, consulte al médico
- Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.

De 2 a 5 años

- 1 cucharadita (5 mL) cada 4 a 6 horas, o según lo indique el médico
- La dosis máxima diaria de acetaminofen es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg, así mismo, la dosis máxima de clorfeniramina es de 6 mg; estas distribuidas en un periodo de 24 horas

De 6 A 11 Años

- 2 cucharaditas (10 mL) cada 4 a 6 horas, o según lo indique el médico
- La dosis máxima diaria de acetaminofen es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg; así mismo, la dosis máxima de clorfeniramina es de 12 mg, distribuidas en un periodo de 24 horas

Nuevas precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Se debe tener precaución en pacientes ya que el producto contiene acetaminofén y clorfeniramina; en pacientes que padecen afecciones cardíacas, cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia de la próstata, aumento de la presión intraocular incluyendo glaucoma, epilepsia, bronquitis, bronquiectasia y asma bronquial, daño hepático o renal severo.
- Las propiedades anticolinérgicas de la clorfeniramina pueden provocar somnolencia, mareo, visión borrosa, deterioro psicomotor y en algunos pacientes puede afectar seriamente la capacidad para manejar máquinas.
- Debe evitarse el consumo del alcohol ya que la clorfeniramina puede aumentar sus efectos.

- Debe consultar al médico si está consumiendo medicamentos que causan sedación, tales como los ansiolíticos o hipnóticos ya que su uso concurrente con la clorfeniramina puede causar un aumento en los efectos sedantes
- Los niños y los ancianos son más propensos a experimentar efectos neurológicos [OBJ] anticolinérgicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de energía, inquietud, nerviosismo).
- El producto contiene Clorfeniramina por lo que pacientes con daño renal severo o hepático deben consultar al médico antes de tomar este producto.
- No debe ser usado en pacientes que están tomando otros antihistamínicos, incluyendo los contenidos en productos para el alivio de la tos y el resfriado.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar la posología agregando una tabla que relacione la edad y el rango de peso de los niños con el volumen de administración para evitar situaciones de subdosificación o sobredosificación.

3.1.9.2 AFLAREX- SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 33743
 Radicado : 2016142738
 Fecha : 10/10/2016
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 1mg de acetato de fluorometolona

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica estéril

Indicaciones: Afecciones inflamatorias oftálmicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Lesiones tuberculosas y virales de la córnea y la conjuntiva y aquellas ocasionadas por hongos.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas.

- Inserto versión CCSI 00012241 versión 3.0 de Enero de 2014.
- Información para prescribir versión CCSI 00012241 versión 3.0 de Enero de 2014.

Nueva dosificación:

Posología

1 a 2 gotas aplicadas en el saco conjuntival del (los) ojo(s) afectado(s), 4 veces al día. Durante las primeras 24 a 48 horas, la dosis puede aumentarse de forma segura a 2 gotas, cada 2 horas.

Si al cabo de dos semanas no se observa mejoría, consulte con el médico. Se debe tener cuidado de no interrumpir el tratamiento prematuramente.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo y a los excipientes
- Infecciones bacterianas agudas no tratadas.
- Queratitis por herpes simple.
- Vaccinia, varicela y otras infecciones virales de la córnea o la conjuntiva.
- Las enfermedades micóticas de las estructuras oculares.
- Infecciones oculares micobacterianas

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- El uso prolongado de corticoesteroides oftálmicos tópicos puede causar hipertensión ocular y/o glaucoma, con daños en el nervio óptico, disminución de la agudeza visual y defectos del campo visual, formación de cataratas posteriores subcapsulares. En pacientes que reciben tratamiento con corticoesteroides oftálmicos prolongado, la presión intraocular se debe revisar rutinariamente y con frecuencia. Esto es especialmente importante en los pacientes pediátricos, debido a que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticoides puede ser mayor en los niños y puede presentarse antes que en los adultos. AFLAREX* no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos.
- El riesgo de presión intraocular elevada y/o de formación de cataratas inducidas por los corticoesteroides se incrementa en pacientes predispuestos (por ejemplo, diabetes).
- Los corticoesteroides pueden reducir la resistencia y contribuir al establecimiento de infecciones bacterianas, fúngicas o virales y al ocultar los signos clínicos de la infección.

- En pacientes con ulceración persistente de la córnea que recibieron o están recibiendo estos medicamentos, debe sospecharse la presencia de infección micótica y la terapia de corticoesteroides debe interrumpirse si se produce infección micótica.
- Los corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden retrasar la cicatrización de la lesión de la córnea. Los AINE tópicos también son conocidos por disminuir o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINE tópicos y esteroides tópicos puede incrementar el potencial de problemas de cicatrización.
- En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o la esclerótica, se tiene conocimiento de que las perforaciones han ocurrido con el uso de corticoesteroides tópicos.
- Durante el tratamiento de una inflamación ocular no es aconsejable el uso de lentes de contacto. La suspensión oftálmica AFLAREX* contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación y se sabe que altera el color de los lentes de contacto blandos. Debe evitarse el contacto con los lentes de contacto blandos. En caso de permitir que los pacientes usen lentes de contacto, deberá darse instrucciones para quitar los lentes de contacto antes de la aplicación de la suspensión oftálmica AFLAREX* e esperar al menos 15 minutos antes de la reinserción de los mismos.
- Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe, ni de forma limitada, información sobre el uso de la suspensión oftálmica AFLAREX* en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con corticoesteroides han mostrado toxicidad reproductiva.

Lactancia

Se desconoce si la fluorometolona o sus metabolitos se excretan en la leche humana después de la administración ocular tópica. Los corticoesteroides sistémicos se excretan en la leche humana. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para el lactante.

Fertilidad

No existen datos acerca de los efectos que puedan llegar a tener la suspensión oftálmica Aflarex* sobre la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa después de la instilación, antes de conducir o utilizar maquinaria el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

El uso concomitante de esteroides tópicos y los AINE tópicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización de la córnea.

Nuevas reacciones adversas:

Los siguientes efectos adversos han sido identificados a partir de una vigilancia post comercialización después de la administración de la suspensión oftálmica AFLAREX*. A partir de los datos disponibles no es posible estimar as frecuencias. Dentro de los sistemas de cada clase de órganos las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clase de órgano	Reacciones adversas Términos MedDRA (v.15.1)
Trastornos oculares	Aumento de la presión intraocular, dolor ocular, irritación de los ojos, malestar ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, visión borrosa, hiperemia ocular, aumento del lagrimeo
Trastornos gastrointestinales	Disgeusia

Sobredosis:

No es probable que una sobredosis ocular de suspensión oftálmica AFLAREX* esté asociada con toxicidad. Tampoco es probable que la ingestión accidental se asocie con toxicidad.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de interacciones**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión CCSI 00012241 versión 3.0 de Enero de 2014.**
- **Información para prescribir versión CCSI 00012241 versión 3.0 de Enero de 2014.**

Nueva dosificación:

Posología

1 a 2 gotas aplicadas en el saco conjuntival del (los) ojo(s) afectado(s), 4 veces al día. Durante las primeras 24 a 48 horas, la dosis puede aumentarse de forma segura a 2 gotas, cada 2 horas.

Si al cabo de dos semanas no se observa mejoría, consulte con el médico. Se debe tener cuidado de no interrumpir el tratamiento prematuramente.

Nuevas Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al principio activo y a los excipientes**
- **Infecciones bacterianas agudas no tratadas.**
- **Queratitis por herpes simple.**
- **Vaccinia, varicela y otras infecciones virales de la córnea o la conjuntiva.**
- **Las enfermedades micóticas de las estructuras oculares.**
- **Infecciones oculares micobacterianas**

Nuevas advertencias y precauciones especiales de empleo

- **El uso prolongado de corticoesteroides oftálmicos tópicos puede causar hipertensión ocular y/o glaucoma, con daños en el nervio óptico, disminución de la agudeza visual y defectos del campo visual, formación de cataratas posteriores subcapsulares. En pacientes que reciben tratamiento con corticoesteroides oftálmicos prolongado, la presión intraocular se debe revisar rutinariamente y con frecuencia. Esto es especialmente importante en los pacientes pediátricos, debido a que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticoides puede ser mayor en los niños y puede presentarse antes que en los adultos. AFLAREX* no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos.**
- **El riesgo de presión intraocular elevada y/o de formación de cataratas inducidas por los corticoesteroides se incrementa en pacientes predispuestos (por ejemplo, diabetes).**
- **Los corticoesteroides pueden reducir la resistencia y contribuir al establecimiento de infecciones bacterianas, fúngicas o virales y al ocultar los signos clínicos de la infección.**
- **En pacientes con ulceración persistente de la córnea que recibieron o están recibiendo estos medicamentos, debe sospecharse la presencia de infección micótica y la terapia de corticoesteroides debe interrumpirse si se produce infección micótica.**
- **Los corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden retrasar la cicatrización de la lesión de la córnea. Los AINE tópicos también son conocidos por disminuir o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINE tópicos**

y esteroides tópicos puede incrementar el potencial de problemas de cicatrización.

- En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o la esclerótica, se tiene conocimiento de que las perforaciones han ocurrido con el uso de corticoesteroides tópicos.
- Durante el tratamiento de una inflamación ocular no es aconsejable el uso de lentes de contacto. La suspensión oftálmica AFLAREX* contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación y se sabe que altera el color de los lentes de contacto blandos. Debe evitarse el contacto con los lentes de contacto blandos. En caso de permitir que los pacientes usen lentes de contacto, deberá darse instrucciones para quitar los lentes de contacto antes de la aplicación de la suspensión oftálmica AFLAREX* e esperar al menos 15 minutos antes de la reinserción de los mismos.
- Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe, ni de forma limitada, información sobre el uso de la suspensión oftálmica Aflarex* en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con corticoesteroides han mostrado toxicidad reproductiva.

Lactancia

Se desconoce si la fluorometolona o sus metabolitos se excretan en la leche humana después de la administración ocular tópica. Los corticoesteroides sistémicos se excretan en la leche humana. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para el lactante.

Fertilidad

No existen datos acerca de los efectos que puedan llegar a tener la suspensión oftálmica Aflarex* sobre la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa después de la instilación, antes de conducir o utilizar maquinaria el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

El uso concomitante de esteroides tópicos y los AINE tópicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización de la córnea.

Nuevas reacciones adversas:

Los siguientes efectos adversos han sido identificados a partir de una vigilancia post comercialización después de la administración de la suspensión oftálmica Aflarex*. A partir de los datos disponibles no es posible estimar las frecuencias. Dentro de los sistemas de cada clase de órganos las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clase de órgano	Reacciones adversas Términos MedDRA (v.15.1)
Trastornos oculares	Aumento de la presión intraocular, dolor ocular, irritación de los ojos, malestar ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, visión borrosa, hiperemia ocular, aumento del lagrimeo
Trastornos gastrointestinales	Disgeusia

Sobredosis:

No es probable que una sobredosis ocular de suspensión oftálmica AFLAREX* esté asociada con toxicidad. Tampoco es probable que la ingestión accidental se asocie con toxicidad.

3.1.9.3 KEPPRA® CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 100 mg/mL KEPPRA® TABLETAS 500 mg KEPPRA® TABLETAS 1000 mg KEPPRA® SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 19999765 / 19936412 / 19936411 / 19975838
 Radicado : 2016141980 / 2016141984 / 2016141987 / 2016141989
 Fecha : 07/10/2016
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada frasco vial contiene 500mg de Levetiracetam
 Cada tableta recubierta contiene 500mg de Levetiracetam
 Cada tableta recubierta contiene 1000mg de Levetiracetam
 Cada mL de solución contiene 100mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica:
 Solución inyectable

Tableta recubierta

Indicaciones: Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de:

- Crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes de 16 años de edad con epilepsia recientemente diagnosticada.

Levetiracetam está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de:

- Crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia,
- Crisis mioclónica en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil,
- Convulsión tonicoclónica generalizada primaria en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones: Levetiracetam está contraindicado en:

Hipersensibilidad al levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

Suspensión definitiva:

De acuerdo con la práctica clínica vigente, si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. En adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Deterioro renal o hepático:

La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis

Depresión y/o ideación suicida:

Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado.

Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Población pediátrica:

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad. Los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

Excipientes:

Tabletas recubiertas

Las tabletas recubiertas de levetiracetam de 750 mg contienen el agente colorante laca amarillo crepúsculo (e110), que puede causar reacciones alérgicas.

Solución oral

La solución oral de levetiracetam 100 mg/ml incluye metil parahidroxibenzoato (e218) y propil parahidroxibenzoato (e216) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

También incluye maltitol líquido; los pacientes con extraños problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este producto medicinal.

Contiene glicerol, el cual puede causar dolor de cabeza, malestar estomacal y diarrea.

Solución para infusión

El concentrado para solución para infusión de levetiracetam 100 mg/ml contiene 0.83 mmol (o 19 mg) de sodio por vial. Debe ser tomado en consideración por los pacientes con una dieta controlada en sodio.

Embarazo y lactancia:

Fertilidad

No se detectó un impacto sobre la fertilidad en estudios con animales. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo

Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad reproductiva que puedan tener hijos que no utilicen anticonceptivos a menos que sea claramente necesario.

No hay datos adecuados del uso de levetiracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Se debe asegurar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con levetiracetam. La suspensión de los tratamientos antiepilépticos puede resultar en exacerbación de la enfermedad y podría ser dañino para la madre y el feto.

Lactancia

Levetiracetam se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda amamantar. Sin embargo, si se requiere de tratamiento con levetiracetam durante la lactancia, se deberá sopesar el beneficio/riesgo del tratamiento considerando la importancia de la lactancia.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión NCDS07 de fecha 15 de Junio de 2016
- Información para prescribir versión NCDS07 de fecha 15 de Junio de 2016

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

Se puede iniciar la terapia con levetiracetam con administración intravenosa u oral. La conversión desde o hasta administración intravenosa puede realizarse de forma directa, sin ajuste de la dosis. La dosis diaria total y frecuencia de administración deberán mantenerse.

Tabletas recubiertas

Las tabletas recubiertas deben tomarse de forma oral, tragarse con una cantidad suficiente de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Solución oral

La solución oral puede diluirse en un vaso con agua o un biberón de bebé y puede tomarse con o sin alimentos. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Concentrado para solución para infusión

El concentrado de Levetiracetam es únicamente para uso intravenoso y la dosis recomendada debe diluirse en al menos 100 ml de un diluyente compatible y administrarse intravenosamente como infusión intravenosa de 15 minutos (véase la Sección de Incompatibilidades y Uso y Manejo)

No hay experiencia con la administración de levetiracetam intravenoso por un periodo mayor a 4 días.

El concentrado de levetiracetam es una alternativa para pacientes (adultos y niños desde 4 años de edad) cuando la administración oral no es factible temporalmente.

Vía de Administración

KEPPRA® Tabletas 500 mg
KEPPRA® Tabletas 1000 mg
KEPPRA® Solución Oral de 100 mg/mL
Para uso oral.

KEPPRA® Concentrado para solución para perfusión 100 mg/mL
Para uso intravenoso.

Adultos

Monoterapia

Adultos y adolescentes desde 16 años de edad

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual deberá aumentarse a una dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día después de dos semanas. La dosis puede aumentarse en 250 mg dos veces al día cada dos semanas dependiendo de la respuesta clínica. La dosis máxima es de 1500 mg dos veces al día.

Terapia complementaria

Adultos (≥ 18 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesen 50 kg o más

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis puede iniciarse desde el primer día del tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 1500 mg dos veces al día. Se pueden hacer cambios en la dosis en aumentos o disminuciones diarias de 500 mg cada dos a cuatro semanas.

Niños

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiadas de acuerdo con la edad, peso y dosis.

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en niños menores de 6 años de edad. La solución oral de Levetiracetam es la formulación preferida para uso en esta población. Además, las concentraciones disponibles de las tabletas no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesan menos de 25 kg, para pacientes que no pueden tragar las tabletas, o para la administración de dosis menores a 250 mg. En todos los casos anteriores deberá utilizarse la solución oral de levetiracetam.

La seguridad y eficacia del concentrado de levetiracetam para solución para infusión en lactantes y niños menores de 4 años de edad han no han sido establecidas.

Monoterapia

La seguridad y eficacia de levetiracetam en niños y adolescentes menores de 16 años de edad como tratamiento de monoterapia no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Terapia complementaria

Terapia complementaria para niños (4 a 11 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesan menos de 50 kg

La solución oral de levetiracetam es la formulación preferida para uso en niños menores de 6 años.

Para niños de 6 años y mayores, levetiracetam solución oral debe usarse para dosis menores a 250 mg, cuando la dosis recomendada no sea múltiplo de 250 mg y no sea loguable mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no son capaces de deglutir tabletas.

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios en la dosis no deben exceder de aumentos o

disminuciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se deberá usar la dosis efectiva más baja.

La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en adultos.

Recomendaciones de dosis para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima 30 mg/kg dos veces al día
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1.5 ml) dos veces al día	450 mg (4.5 ml) dos veces al día
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) dos veces al día
25 kg	250 mg/kg dos veces al día	750 mg/kg dos veces al día
Desde 50 kg ⁽²⁾	500 mg/kg dos veces al día	1500 mg/kg dos veces al día

⁽¹⁾ Niños de 20 kg o menos deberán iniciar preferiblemente el tratamiento con solución oral de levetiracetam de 100 mg/ml

⁽²⁾ La dosis en niños y adolescentes de 50 kg o más es la misma que en adultos

Ancianos

Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida.

Insuficiencia renal

La dosis diaria deberá individualizarse de acuerdo con la función renal.

Para pacientes adultos, refiérase a la siguiente tabla y ajuste la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosis, se necesita un estimado de la depuración de creatinina en ml/min del paciente. La CLcr en ml/min puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl), para adultos y adolescentes que pesan 50 kg o más, utilizando la siguiente fórmula:

$$CLcr \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ para mujeres})$$

Después se ajusta la CLcr por el área de superficie corporal (BSA por sus siglas en inglés) como sigue:

$$CLcr \text{ (ml/min)}$$

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{-----}}{\text{BSA del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Ajuste de dosis para pacientes adultos y adolescentes que pesan más de 50 kg con función renal alterada

Grupo	Depuración creatinina (ml/min/1.73m ²) de	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis ⁽¹⁾ .	-	500 a 1000 mg una vez al día ⁽²⁾

⁽¹⁾ Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día del tratamiento con levetiracetam.

⁽²⁾ Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

Para los niños con alteración renal, la dosis de levetiracetam debe ajustarse con base en la función renal ya que la depuración de levetiracetam está relacionada con la función renal.

Esta recomendación se basa en un estudio en adultos con alteración renal.

La CLcr en ml/min/1.73 m² puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula para adolescentes jóvenes y niños (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Talla (cm)} \times \text{ks}}{\text{Creatinina Sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0.55 en Niños menores de 13 años y en adolescentes mujeres; ks= 0.7 en adolescentes hombres.

Ajuste de dosis para pacientes niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg con función renal alterada.

		Dosis y frecuencia ⁽¹⁾
Grupo	Depuración de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg

Normal	> 80	10 a 30 mg/kg (0.10 a 0.30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0.05 a 0.15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) una vez al día ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Se deberá utilizar solución oral de levetiracetam para dosis menores a 250 mg, para dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la dosis recomendada no sea loggable mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no pueden deglutir tabletas.

⁽²⁾ Se recomienda una dosis de carga de 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽³⁾ Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0.15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽⁴⁾ Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 3.5 a 7 mg/kg (0.035 a 0.07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg).

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. En pacientes con deterioro hepático grave, la depuración de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal. Por lo tanto se recomienda una reducción del 50% en la dosis diaria de mantenimiento cuando la depuración de creatinina es de < 60 ml/min/1.73m².

Nuevas precauciones y advertencias:

Suspensión definitiva

Si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal o hepática

La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis.

Depresión y/o ideación suicida

Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Población pediátrica

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad.

Los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

Excipientes

Solución oral

La solución oral de levetiracetam 100 mg/ml incluye metil parahidroxibenzoato y propil parahidroxibenzoato que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

También incluye maltitol líquido; los pacientes con extraños problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este producto medicinal.

Contiene glicerol, el cual puede causar dolor de cabeza, malestar estomacal y diarrea.

Solución para infusión

Este producto medicinal contiene 2.5 mmol (o 57 mg) de sodio por dosis individual máxima (0.83 mmol (o 19 mg) por vial). Debe ser tomado en consideración por los pacientes con una dieta controlada en sodio.

Nuevas interacciones:

Medicamentos antiepilépticos

Los datos previos a la comercialización de los estudios clínicos realizados en adultos indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los productos medicinales antiepilépticos existentes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona), y que estos productos medicinales antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Al igual que en los adultos, no hay evidencia de interacciones clínicamente significativas entre productos medicinales en pacientes pediátricos que recibieron hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que el tratamiento complementario con levetiracetam administrado por vía oral no influye en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo, los datos sugirieron un 20% más de depuración de levetiracetam en niños que toman productos medicinales antiepilépticos inductores de enzimas. No se requiere de ajuste de dosis.

Probenecid

Probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueador de la secreción tubular renal, ha demostrado inhibir la depuración renal del metabolito primario pero no de levetiracetam. Sin embargo, la concentración de este metabolito se mantiene baja.

Metotrexate

Se ha reportado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexate disminuye la depuración de metotrexate, resultando en aumento/prolongación de la concentración sanguínea de metotrexate a niveles potencialmente tóxicos. Los niveles sanguíneos de metotrexate y levetiracetam deben ser cuidadosamente monitoreados en pacientes tratados concomitantemente con los dos fármacos.

Anticonceptivos orales, digoxina y warfarina

Levetiracetam 1000 mg al día no influyó sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinil-estradiol y levonorgestrel); los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona) no se modificaron. Levetiracetam 2000 mg al día no influyó en la farmacocinética de digoxina y warfarina; los tiempos de protrombina no se modificaron. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no influyó en la farmacocinética de levetiracetam.

Alimentos y alcohol

El grado de absorción de levetiracetam no se vio alterado por los alimentos, pero la tasa de absorción se redujo ligeramente.

No hay datos disponibles acerca de la interacción de levetiracetam con alcohol.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No se detectó un impacto sobre la fertilidad en estudios con animales. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo

Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad reproductiva que puedan tener hijos que no utilicen anticonceptivos a menos que sea claramente necesario.

Información post-mercadeo obtenida de varios registros prospectivos de embarazo han documentado resultados de más de 1000 mujeres expuestas a monoterapia con levetiracetam durante el primer trimestre del embarazo. En general, esa información no sugiere un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas mayores, aunque un riesgo teratogénico no puede excluirse completamente. La terapia con múltiples productos medicinales antiepilépticos está asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que con monoterapia, por lo tanto, debe considerarse la monoterapia. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Se debe asegurar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con levetiracetam. La suspensión de los tratamientos antiepilépticos puede resultar en exacerbación de la enfermedad y podría ser dañino para la madre y el feto.

Lactancia

Levetiracetam se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda amamantar. Sin embargo, si se requiere de tratamiento con levetiracetam durante la lactancia, se deberá sopesar el beneficio/riesgo del tratamiento considerando la importancia de la lactancia.

Capacidad de realizar tareas que requieren de habilidades de juicio, motoras o cognitivas

Levetiracetam tiene influencia menor o moderada sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

Debido a la posible sensibilidad individual diferente, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al comienzo del tratamiento o después de un aumento de la dosis. Por lo tanto, se recomienda precaución en aquellos pacientes cuando realizan tareas especializadas, p.ej., conducir vehículos u operar maquinaria. Se recomienda a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se establezca que su capacidad para realizar tales actividades no está afectada.

Reacciones Adversas

Datos de Ensayos Clínicos y Datos Post-Comercialización

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de eventos adversos presentado a continuación está basado en el análisis de estudios clínicos comparativos con placebo acumulados con todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3,416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos son complementados con el uso de levetiracetam en estudios de extensión sin anonimato correspondientes, así como con la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de seguridad de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad (pacientes adultos y pediátricos) y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas.

Las reacciones adversas al medicamento (ADRs por sus siglas en inglés) están enlistadas bajo el sistema de clasificación de órganos MedDRA y frecuencia.

Las frecuencias están definidas como:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Rara $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muy rara $< 1/10000$

Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Muy común: nasofaringitis

Rara: infección

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Poco común: trombocitopenia, leucopenia
Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis

Trastornos del sistema inmune
Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Común: anorexia
Poco común: peso disminuido, aumento de peso
Rara: hiponatremia

Trastornos psiquiátricos
Común: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad
Poco común: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, ataque de pánico, labilidad afectiva / cambios del estado de ánimo, agitación
Rara: suicidio consumado, trastorno de la personalidad, pensamiento anormal

Trastornos del sistema nervioso
Muy común: somnolencia, cefalea
Común: convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor
Poco común: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención
Rara: coreoatetosis, discinesia, hiperquinesia

Trastornos oculares
Poco común: diplopía, visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto
Común: vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Común: tos

Trastornos gastrointestinales
Común: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náusea
Rara: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares
Poco común: Prueba anormal de función hepática
Rara: Insuficiencia hepática, hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: erupción

Poco común: alopecia, eczema, prurito

Rara: necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco común: debilidad muscular, mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: astenia/fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco común: lesión

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam es co-administrado con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó la recuperación cuando se discontinuó levetiracetam.

Se identificó supresión de médula ósea en algunos de los casos de pancitopenia.

Población Pediátrica

En pacientes con edad de 4-16 años, un total de 645 pacientes habían sido tratados con levetiracetam en estudios comparativos con placebo y de extensión sin anonimato. 233 de estos pacientes se trataron con levetiracetam en estudios comparativos con placebo. En ambos rangos de edad pediátrica, estos datos son complementados con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 meses han sido expuestos en un estudio de seguridad post autorización. No se identificaron nuevas preocupaciones acerca de la seguridad por levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de eventos adversos de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas. Los resultados de seguridad en pacientes pediátricos en estudios clínicos comparativos con placebo fueron consistentes con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas de comportamiento y psiquiátricas, las cuales fueron más comunes en niños que en adultos. En niños y adolescentes con edad de 4 a 16 años, se reportaron vómito (muy común, 11.2%), agitación (común, 3.4%), cambios de estado de ánimo (común, 2.1%), labilidad afectiva (común, 1.7%), agresión (común, 8.2%), comportamiento anormal (común, 5.6%), y letargo (común, 3.9%) más frecuentemente que en otros rangos de edad o en el perfil de seguridad global. En recién nacidos y niños

con edad de 1 mes a menos de 4 años, se reportaron irritabilidad (muy común, 11.7%) y coordinación anormal (común, 3.3%) más frecuentemente que en otros grupos de edad o en el perfil de seguridad global.

Un estudio de doble anonimato, comparativo con placebo de seguridad pediátrica con un diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con convulsiones de inicio parciales. Se concluyó que levetiracetam no fue diferente (no inferior) del placebo en relación al cambio desde el inicio en la puntuación de Leiter-R Atención y Memoria, Compuesto de Evaluación de Memoria en la población por protocolo. Los resultados relacionados con el funcionamiento conductual y emocional indicaron un empeoramiento en los pacientes tratados con levetiracetam sobre el comportamiento agresivo, medido en una forma estandarizada y sistemática utilizando un instrumento validado (CBCL - Lista de Verificación de Comportamiento Infantil de Achenbach). Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el estudio sin anonimato de seguimiento a largo plazo, no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su funcionamiento conductual y emocional; en particular las medidas de la conducta agresiva no fueron peores que las iniciales.

Sobredosis

Síntomas y signos

Se han observado somnolencia, agitación, agresividad, nivel de conciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

Tratamiento

Después de una sobredosis aguda, el estómago puede vaciarse mediante la inducción de emesis. No hay un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de una sobredosis será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficiencia de extracción del dializador es del 60% para levetiracetam y 74% para el metabolito primario.

Manejo adicional debe estar indicado por la clínica o seguir las recomendaciones del centro nacional de intoxicaciones, donde esté disponible.

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 precauciones y advertencias.**
- **Modificación de interacciones.**

- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión NCDS07 de fecha 15 de Junio de 2016**
- **Información para prescribir versión NCDS07 de fecha 15 de Junio de 2016**

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

Se puede iniciar la terapia con levetiracetam con administración intravenosa u oral. La conversión desde o hasta administración intravenosa puede realizarse de forma directa, sin ajuste de la dosis. La dosis diaria total y frecuencia de administración deberán mantenerse.

Tabletas recubiertas

Las tabletas recubiertas deben tomarse de forma oral, tragarse con una cantidad suficiente de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Solución oral

La solución oral puede diluirse en un vaso con agua o un biberón de bebé y puede tomarse con o sin alimentos. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Concentrado para solución para infusión

El concentrado de Levetiracetam es únicamente para uso intravenoso y la dosis recomendada debe diluirse en al menos 100 ml de un diluyente compatible y administrarse intravenosamente como infusión intravenosa de 15 minutos (véase la Sección de Incompatibilidades y Uso y Manejo)

No hay experiencia con la administración de levetiracetam intravenoso por un periodo mayor a 4 días.

El concentrado de levetiracetam es una alternativa para pacientes (adultos y niños desde 4 años de edad) cuando la administración oral no es factible temporalmente.

Vía de Administración

KEPPRA® Tabletas 500 mg
KEPPRA® Tabletas 1000 mg
KEPPRA® Solución Oral de 100 mg/mL

Para uso oral.

KEPPRA® Concentrado para solución para perfusión 100 mg/mL
Para uso intravenoso.

Adultos

Monoterapia

Adultos y adolescentes desde 16 años de edad

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual deberá aumentarse a una dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día después de dos semanas. La dosis puede aumentarse en 250 mg dos veces al día cada dos semanas dependiendo de la respuesta clínica. La dosis máxima es de 1500 mg dos veces al día.

Terapia complementaria

Adultos (≥18 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesen 50 kg o más

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis puede iniciarse desde el primer día del tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 1500 mg dos veces al día. Se pueden hacer cambios en la dosis en aumentos o disminuciones diarias de 500 mg cada dos a cuatro semanas.

Niños

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiadas de acuerdo con la edad, peso y dosis.

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en niños menores de 6 años de edad. La solución oral de Levetiracetam es la formulación preferida para uso en esta población. Además, las concentraciones disponibles de las tabletas no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesan menos de 25 kg, para pacientes que no pueden tragar las tabletas, o para la administración de dosis menores a 250 mg. En todos los casos anteriores deberá utilizarse la solución oral de levetiracetam.

La seguridad y eficacia del concentrado de levetiracetam para solución para infusión en lactantes y niños menores de 4 años de edad han no han sido establecidas.

Monoterapia

La seguridad y eficacia de levetiracetam en niños y adolescentes menores de 16 años de edad como tratamiento de monoterapia no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Terapia complementaria

Terapia complementaria para niños (4 a 11 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesan menos de 50 kg

La solución oral de levetiracetam es la formulación preferida para uso en niños menores de 6 años.

Para niños de 6 años y mayores, levetiracetam solución oral debe usarse para dosis menores a 250 mg, cuando la dosis recomendada no sea múltiplo de 250 mg y no sea lográble mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no son capaces de deglutir tabletas.

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios en la dosis no deben exceder de aumentos o disminuciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se deberá usar la dosis efectiva más baja.

La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en adultos.

Recomendaciones de dosis para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima 30 mg/kg dos veces al día
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1.5 ml) dos veces al día	450 mg (4.5 ml) dos veces al día
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) dos veces al día
25 kg	250 mg/kg dos veces al día	750 mg/kg dos veces al día
Desde 50 kg ⁽²⁾	500 mg/kg dos veces al día	1500 mg/kg dos veces al día

⁽¹⁾ Niños de 20 kg o menos deberán iniciar preferiblemente el tratamiento con solución oral de levetiracetam de 100 mg/ml

(2) La dosis en niños y adolescentes de 50 kg o más es la misma que en adultos

Ancianos

Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida.

Insuficiencia renal

La dosis diaria deberá individualizarse de acuerdo con la función renal.

Para pacientes adultos, refiérase a la siguiente tabla y ajuste la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosis, se necesita un estimado de la depuración de creatinina en ml/min del paciente. La CLcr en ml/min puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl), para adultos y adolescentes que pesan 50 kg o más, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ para mujeres})$$

Después se ajusta la CLcr por el área de superficie corporal (BSA por sus siglas en inglés) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{BSA del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Ajuste de dosis para pacientes adultos y adolescentes que pesan más de 50 kg con función renal alterada

Grupo	Depuración creatinina (ml/min/1.73m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis ⁽¹⁾ .	-	500 a 1000 mg una vez al día ⁽²⁾

- (1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día del tratamiento con levetiracetam.
 (2) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

Para los niños con alteración renal, la dosis de levetiracetam debe ajustarse con base en la función renal ya que la depuración de levetiracetam está relacionada con la función renal.

Esta recomendación se basa en un estudio en adultos con alteración renal.

La CLcr en ml/min/1.73 m² puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula para adolescentes jóvenes y niños (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Talla (cm)} \times \text{ks}}{\text{Creatinina Sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0.55 en Niños menores de 13 años y en adolescentes mujeres; ks= 0.7 en adolescentes hombres.

Ajuste de dosis para pacientes niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg con función renal alterada.

		Dosis y frecuencia ⁽¹⁾
Grupo	Depuración creatinina (ml/min/1.73m ²)	Niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg
Normal	> 80	10 a 30 mg/kg (0.10 a 0.30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0.05 a 0.15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) una vez al día ^{(3) (5)}

- 1) Se deberá utilizar solución oral de levetiracetam para dosis menores a 250 mg, para dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la dosis recomendada no sea

lograble mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no pueden deglutir tabletas.

(2) Se recomienda una dosis de carga de 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(3) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0.15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(4) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 3.5 a 7 mg/kg (0.035 a 0.07 ml/kg).

(5) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg).

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. En pacientes con deterioro hepático grave, la depuración de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal. Por lo tanto se recomienda una reducción del 50% en la dosis diaria de mantenimiento cuando la depuración de creatinina es de $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Nuevas precauciones y advertencias:

Suspensión definitiva

Si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal o hepática

La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis.

Depresión y/o ideación suicida

Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona), y que estos productos medicinales antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Al igual que en los adultos, no hay evidencia de interacciones clínicamente significativas entre productos medicinales en pacientes pediátricos que recibieron hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que el tratamiento complementario con levetiracetam administrado por vía oral no influye en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo, los datos sugirieron un 20% más de depuración de levetiracetam en niños que toman productos medicinales antiepilépticos inductores de enzimas. No se requiere de ajuste de dosis.

Probenecid

Probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueador de la secreción tubular renal, ha demostrado inhibir la depuración renal del metabolito primario pero no de levetiracetam. Sin embargo, la concentración de este metabolito se mantiene baja.

Metotrexate

Se ha reportado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexate disminuye la depuración de metotrexate, resultando en aumento/prolongación de la concentración sanguínea de metotrexate a niveles potencialmente tóxicos. Los niveles sanguíneos de metotrexate y levetiracetam deben ser cuidadosamente monitoreados en pacientes tratados concomitantemente con los dos fármacos.

Anticonceptivos orales, digoxina y warfarina

Levetiracetam 1000 mg al día no influyó sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinil-estradiol y levonorgestrel); los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona) no se modificaron. Levetiracetam 2000 mg al día no influyó en la farmacocinética de digoxina y warfarina; los tiempos de protrombina no se modificaron. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no influyó en la farmacocinética de levetiracetam.

Alimentos y alcohol

El grado de absorción de levetiracetam no se vio alterado por los alimentos, pero la tasa de absorción se redujo ligeramente.

No hay datos disponibles acerca de la interacción de levetiracetam con alcohol.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No se detectó un impacto sobre la fertilidad en estudios con animales. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo

Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad reproductiva que puedan tener hijos que no utilicen anticonceptivos a menos que sea claramente necesario.

Información post-mercadeo obtenida de varios registros prospectivos de embarazo han documentado resultados de más de 1000 mujeres expuestas a monoterapia con levetiracetam durante el primer trimestre del embarazo. En general, esa información no sugiere un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas mayores, aunque un riesgo teratogénico no puede excluirse completamente. La terapia con múltiples productos medicinales antiepilépticos está asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que con monoterapia, por lo tanto, debe considerarse la monoterapia. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Se debe asegurar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con levetiracetam. La suspensión de los tratamientos antiepilépticos puede resultar en exacerbación de la enfermedad y podría ser dañino para la madre y el feto.

Lactancia

Levetiracetam se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda amamantar.

Sin embargo, si se requiere de tratamiento con levetiracetam durante la lactancia, se deberá sopesar el beneficio/riesgo del tratamiento considerando la importancia de la lactancia.

Capacidad de realizar tareas que requieren de habilidades de juicio, motoras o cognitivas

Levetiracetam tiene influencia menor o moderada sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

Debido a la posible sensibilidad individual diferente, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al comienzo del tratamiento o después de un aumento de la dosis. Por lo tanto, se recomienda precaución en aquellos pacientes cuando realizan tareas especializadas, p.ej., conducir vehículos u operar maquinaria. Se recomienda a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se establezca que su capacidad para realizar tales actividades no está afectada.

Reacciones Adversas

Datos de Ensayos Clínicos y Datos Post-Comercialización

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de eventos adversos presentado a continuación está basado en el análisis de estudios clínicos comparativos con placebo acumulados con todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3,416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos son complementados con el uso de levetiracetam en estudios de extensión sin anonimato correspondientes, así como con la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de seguridad de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad (pacientes adultos y pediátricos) y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas.

Las reacciones adversas al medicamento (ADRs por sus siglas en inglés) están enlistadas bajo el sistema de clasificación de órganos MedDRA y frecuencia.

Las frecuencias están definidas como:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Rara $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muy rara $< 1/10000$

Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Muy común: nasofaringitis

Rara: infección

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco común: trombocitopenia, leucopenia

Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis

Trastornos del sistema inmune

Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Común: anorexia

Poco común: peso disminuido, aumento de peso

Rara: hiponatriemia

Trastornos psiquiátricos

Común: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad

Poco común: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, ataque de pánico, labilidad afectiva / cambios del estado de ánimo, agitación

Rara: suicidio consumado, trastorno de la personalidad, pensamiento anormal

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: somnolencia, cefalea

Común: convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor

Poco común: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención

Rara: coreoatetosis, discinesia, hiperquinesia

Trastornos oculares

Poco común: diplopía, visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Común: vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos

Trastornos gastrointestinales

Común: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náusea

Rara: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Poco común: Prueba anormal de función hepática

Rara: Insuficiencia hepática, hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: erupción

Poco común: alopecia, eczema, prurito

Rara: necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco común: debilidad muscular, mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: astenia/fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco común: lesión

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam es co-administrado con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó la recuperación cuando se discontinuó levetiracetam.

Se identificó supresión de médula ósea en algunos de los casos de pancitopenia.

Población Pediátrica

En pacientes con edad de 4-16 años, un total de 645 pacientes habían sido tratados con levetiracetam en estudios comparativos con placebo y de extensión sin anonimato. 233 de estos pacientes se trataron con levetiracetam en estudios comparativos con placebo. En ambos rangos de edad pediátrica, estos datos son complementados con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 meses han sido expuestos en un estudio de seguridad post autorización. No se identificaron nuevas preocupaciones acerca de la seguridad por levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de eventos adversos de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas. Los resultados de seguridad en pacientes pediátricos en estudios clínicos comparativos con placebo fueron consistentes con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas de comportamiento y psiquiátricas, las cuales fueron más comunes en niños que en adultos. En niños y adolescentes con edad de 4 a 16 años, se reportaron vómito (muy común, 11.2%), agitación (común, 3.4%), cambios de estado de ánimo (común, 2.1%), labilidad afectiva (común, 1.7%), agresión (común, 8.2%), comportamiento anormal (común, 5.6%), y letargo (común, 3.9%) más frecuentemente que en otros rangos de edad o en el perfil de seguridad global. En recién nacidos y niños con edad de 1 mes a menos de 4 años, se reportaron irritabilidad (muy común, 11.7%) y coordinación anormal (común, 3.3%) más frecuentemente que en otros grupos de edad o en el perfil de seguridad global.

Un estudio de doble anonimato, comparativo con placebo de seguridad pediátrica con un diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con convulsiones de inicio parciales. Se concluyó que levetiracetam no fue diferente (no inferior) del placebo en relación al cambio desde el inicio en la puntuación de Leiter-R Atención y Memoria, Compuesto de Evaluación de Memoria en la población por protocolo. Los resultados relacionados con el funcionamiento conductual y emocional indicaron un empeoramiento en los pacientes tratados con levetiracetam sobre el comportamiento agresivo, medido en una forma estandarizada y sistemática utilizando un instrumento validado (CBCL - Lista de Verificación de Comportamiento Infantil de Achenbach). Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el estudio sin anonimato de seguimiento a largo plazo, no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su funcionamiento conductual y emocional; en particular las medidas de la conducta agresiva no fueron peores que las iniciales.

Sobredosis

Síntomas y signos

Se han observado somnolencia, agitación, agresividad, nivel de conciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

Tratamiento

Después de una sobredosis aguda, el estómago puede vaciarse mediante la inducción de emesis. No hay un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de una sobredosis será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La

eficiencia de extracción del dializador es del 60% para levetiracetam y 74% para el metabolito primario.

Manejo adicional debe estar indicado por la clínica o seguir las recomendaciones del centro nacional de intoxicaciones, donde esté disponible.

3.1.9.4 EYLIA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA

Expediente : 20039088
 Radicado : 2016136714
 Fecha : 28/09/2016
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada vial contiene 2mg de Aflibercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Eylea está indicado para el tratamiento de:

Degeneración macular asociada a la edad (DMAE húmeda) neovascular (húmeda)
 Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)
 Edema macular secundario a la oclusión de la rama de la vena de la retina (ORVR)
 Edema macular diabético (EMD)
 Neovascularización coroidea miópica (NVC MIÓPICA)

Contraindicaciones: Infección ocular o periocular inflamación intraocular activa severa
 hipersensibilidad conocida a aflibercept o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias: endoftalmitis

Las inyecciones intravítreas, incluyendo las de eylea, se han asociado a endoftalmitis. Siempre que se administre eylea se debe emplear técnica de inyección aséptica adecuada. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis y deben tratarse adecuadamente. Aumento de la presión intraocular:

Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a una inyección intravítrea, incluida eylea. Se ha de tener precaución especial en los pacientes con glaucoma mal controlado. Por lo tanto, en todos los casos se deberá realizar un seguimiento y tratar adecuadamente tanto de la presión intraocular como de la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

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

- Modificación de dosificación.
- Inserto versión 10 del 19 de Abril de 2016.
- Información para prescribir Versión 10 del 19 de Abril de 2016

Nueva dosificación:

Pauta Posológica

Edema macular diabético (EMD)

La dosis recomendada de Eylea es 2 mg de aflibercept, equivalente a 50 microlitros.

El tratamiento con Eylea se inicia con una inyección mensual para las cinco primeras dosis consecutivas, seguido de una inyección cada dos meses. No es necesario realizar una monitorización entre inyecciones.

Tras los primeros 12 meses de tratamiento con Eylea, en función de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse, como en una pauta posológica de “tratar y extender”, aumentando gradualmente los intervalos entre tratamientos para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables, aunque no se dispone de datos suficientes para concretar la duración de estos intervalos. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda.

Por tanto, el programa de monitorización se determinará según criterio médico y puede ser más frecuente que el programa de administración de las inyecciones.

Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se beneficia del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento con Eylea.

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.**
- **Inserto versión 10 del 19 de Abril de 2016.**
- **Información para prescribir Versión 10 del 19 de Abril de 2016**

Nueva dosificación:

Pauta Posológica

Edema macular diabético (EMD)

La dosis recomendada de Eylea es 2 mg de aflibercept, equivalente a 50 microlitros.

El tratamiento con Eylea se inicia con una inyección mensual para las cinco primeras dosis consecutivas, seguido de una inyección cada dos meses. No es necesario realizar una monitorización entre inyecciones.

Tras los primeros 12 meses de tratamiento con Eylea, en función de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse, como en una pauta posológica de “tratar y extender”, aumentando gradualmente los intervalos entre tratamientos para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables, aunque no se dispone de datos suficientes para concretar la duración de estos intervalos. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda.

Por tanto, el programa de monitorización se determinará según criterio médico y puede ser más frecuente que el programa de administración de las inyecciones.

Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se beneficia del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento con Eylea.

3.1.9.5 ENTRESTO 50 mg ENTRESTO 100 mg ENTRESTO 200 mg

Expediente : 20088574 / 20104457 / 20104455

Radicado : 2016136418 / 2016146133 / 2016136420 / 2016146574 / 2016136422 / 2016146572

Fecha :

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de de sacubitril valsartán

Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de de sacubitril valsartán

Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de de sacubitril valsartán

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Entresto esta indicado para el tratamiento de la falla cardiaca (clase funcional NYHA II - IV) en pacientes con disfunción sistólica.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa al sacubitrilo, al valsartán o a cualquiera de los excipientes.
- Coadministración con un ieca. No debe administrarse entresto® hasta 36 horas después de haber suspendido el tratamiento con el ieca.
- Antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un ieca o un ara.
- Coadministración con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2.
- Embarazo

Precauciones y advertencias:

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (sraa):

No debe administrarse entresto® junto con un ieca porque existe riesgo de angioedema. No debe iniciarse el tratamiento con entresto® hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis del ieca. Si se suspende el tratamiento con entresto®, no se debe comenzar la administración de un ieca hasta 36 horas después de la última dosis de entresto®.

Se debe proceder con cautela cuando se coadministre entresto® con inhibidores directos de la renina, como el aliskireno.

No debe coadministrarse entresto® con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2.

Dado que entresto® actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina ii, no debe coadministrarse con un ara.

Hipotensión arterial:

Se han notificado casos de hipotensión sintomática en pacientes tratados con entresto® en ensayos clínicos. Si aparece hipotensión, se debe pensar en ajustar la dosis de los diuréticos o los antihipertensivos que se estén coadministrando, además de considerar la posibilidad de tratar otras causas de hipotensión (como la hipovolemia). En caso de que la hipotensión persista pese a estas medidas, se reducirá la dosis de entresto® o se suspenderá transitoriamente su administración. No suele ser necesario retirar definitivamente el tratamiento. Es más probable que aparezca hipotensión sintomática si el paciente sufre hipovolemia como consecuencia, por ejemplo, de un tratamiento con

diuréticos, una dieta hiposódica, una diarrea vómitos. Antes de iniciar el tratamiento con entresto® deben corregirse la pérdida de sodio, la hipovolemia o ambas.

Disfunción renal:

Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensinaaldosterona, el uso de entresto® puede asociarse con una disminución de la función renal.

En el estudio paradigm-hf, la incidencia de disfunción renal clínicamente significativa era baja y las interrupciones del tratamiento por esta causa fueron menos frecuentes entre los pacientes tratados con entresto® (0,65%) que entre los que recibieron enalapril (1,28%).

Se debe estudiar la posibilidad de reducir la dosis de entresto® en pacientes que presenten una disminución clínicamente significativa de la función renal. Se debe proceder con cautela cuando se administre entresto® a pacientes con disfunción renal grave.

Hiperpotasemia:

Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensinaaldosterona, el uso de entresto® puede asociarse con un mayor riesgo de hiperpotasemia.

En el estudio paradigm-hf, la incidencia de hiperpotasemia clínicamente significativa era baja y determinó la interrupción del tratamiento en el 0,26% de los pacientes que recibían entresto® y el 0,35% de los tratados con enalapril. Los fármacos que elevan las concentraciones de potasio (como los diuréticos ahorradores de potasio y los suplementos de potasio) deberán utilizarse con precaución cuando se coadministren con entresto®. Si aparece una hiperpotasemia clínicamente significativa, se debe pensar en adoptar medidas tales como reducir el contenido de potasio en la dieta o ajustar la dosis de la medicación. Se recomienda vigilar las concentraciones séricas de potasio especialmente en los pacientes en los que se den factores de riesgo tales como disfunción renal grave, diabetes mellitus, hipoaldosteronismo o una dieta rica en potasio.

Angioedema:

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con entresto®. Si aparece un angioedema, se suspenderá de inmediato la administración de entresto® y se instaurarán el tratamiento adecuado y la vigilancia necesaria hasta la desaparición completa y permanente de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar entresto®. En casos de angioedema confirmado en los que el edema solamente afectó

al rostro y los labios, el trastorno se resolvió en general sin tratamiento, si bien los antihistamínicos resultaron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema que se asocia con un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe con riesgo de obstrucción de las vías respiratorias, es indispensable administrar sin demora el tratamiento adecuado (por ejemplo, una solución de epinefrina al 1:1000 por vía subcutánea [entre 0,3 ml y 0,5 ml]), adoptar las medidas necesarias para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias o ambas cosas.

No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de angioedema. Dado que estos pacientes pueden correr un mayor riesgo de angioedema, se recomienda proceder con precaución cuando se les administre entresto®. No debe utilizarse entresto® en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un ieca o un ara.

Los pacientes de raza negra pueden tener mayor propensión a padecer un angioedema.

Pacientes con estenosis de la arteria renal:

Al igual que otros fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, entresto® puede elevar las concentraciones de urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal. Se debe proceder con cautela en los pacientes con estenosis de la arteria renal; en estos casos se recomienda vigilar la función renal.

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

- Modificación de dosificaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0769-s de 10 de agosto de 2015 allegado mediante radicados 2016146572, 2016146574, 2016146133
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0769-s de 10 de agosto de 2015 allegada mediante radicados 2016146572, 2016146574, 2016146133

Adicionalmente el interesado presenta los siguientes alcances con el fin de ajustar las contraindicaciones, advertencias y precauciones en cumplimiento al llamado a revisión de oficio emitido por la Sala Especializada de Medicamentos en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.6.4:

- Mediante radicado No. 2016146572 presenta alcance a radicado No. 2016136422
- Mediante radicado No. 2016146574 presenta alcance a radicado No. 2016136420
- Mediante radicado No. 2016146133 presenta alcance a radicado No. 2016136418

Nueva dosificación:

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes con disfunción renal grave ($\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Se recomienda proceder con precaución al utilizar Entresto® en esta población, ya que la información disponible es escasa.

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve ($\text{FGe} = 60\text{-}90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o moderada ($\text{FGe} = 30\text{-}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Disfunción hepática

Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de la clasificación de Child-Pugh)

No es preciso ajustar la dosis de Entresto® cuando se administre a pacientes con disfunción hepática leve (clase A de la clasificación de Child-Pugh).

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de la clasificación de Child-Pugh), por lo que no se recomienda utilizar ENTRESTO® en esta población

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa al sacubitrilo, al valsartán o a cualquiera de los excipientes.
- Coadministración con un ieca. No debe administrarse entresto® hasta 36 horas después de haber suspendido el tratamiento con el ieca.
- Antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un ieca o un ara.
- Coadministración con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 o en pacientes con disfunción renal moderada a severa ($\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- Embarazo

Nuevas precauciones y advertencias:

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (sraa):

No debe administrarse entresto® junto con un ieca porque existe riesgo de angioedema. No debe iniciarse el tratamiento con entresto® hasta 36 horas después de haber tomado

la última dosis del ieca. Si se suspende el tratamiento con entresto®, no se debe comenzar la administración de un ieca hasta 36 horas después de la última dosis de entresto®.

Se debe proceder con cautela cuando se coadministre entresto® con inhibidores directos de la renina, como el aliskireno.

No debe coadministrarse entresto® con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 o en pacientes con disfunción renal moderada a severa (FGe < 60 ml/min/1,73 m²).

Dado que entresto® actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina ii, no debe coadministrarse con un ara.

Hipotensión arterial:

Se han notificado casos de hipotensión sintomática en pacientes tratados con entresto® en ensayos clínicos. Si aparece hipotensión, se debe pensar en ajustar la dosis de los diuréticos o los antihipertensivos que se estén coadministrando, además de considerar la posibilidad de tratar otras causas de hipotensión (como la hipovolemia). En caso de que la hipotensión persista pese a estas medidas, se reducirá la dosis de entresto® o se suspenderá transitoriamente su administración. No suele ser necesario retirar definitivamente el tratamiento. Es más probable que aparezca hipotensión sintomática si el paciente sufre hipovolemia como consecuencia, por ejemplo, de un tratamiento con diuréticos, una dieta hiposódica, una diarrea vómitos. Antes de iniciar el tratamiento con entresto® deben corregirse la pérdida de sodio, la hipovolemia o ambas.

Disfunción renal:

Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensinaaldosterona, el uso de entresto® puede asociarse con una disminución de la función renal.

En el estudio paradigm-hf, la incidencia de disfunción renal clínicamente significativa era baja y las interrupciones del tratamiento por esta causa fueron menos frecuentes entre los pacientes tratados con entresto® (0,65%) que entre los que recibieron enalapril (1,28%).

Se debe estudiar la posibilidad de reducir la dosis de entresto® en pacientes que presenten una disminución clínicamente significativa de la función renal. Se debe proceder con cautela cuando se administre entresto® a pacientes con disfunción renal grave.

Hiperpotasemia:

Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensinaaldosterona, el uso de entresto® puede asociarse con un mayor riesgo de hiperpotasemia.

En el estudio paradigm-hf, la incidencia de hiperpotasemia clínicamente significativa era baja y determinó la interrupción del tratamiento en el 0,26% de los pacientes que recibían entresto® y el 0,35% de los tratados con enalapril. Los fármacos que elevan las concentraciones de potasio (como los diuréticos ahorradores de potasio y los suplementos de potasio) deberán utilizarse con precaución cuando se coadministren con entresto®. Si aparece una hiperpotasemia clínicamente significativa, se debe pensar en adoptar medidas tales como reducir el contenido de potasio en la dieta o ajustar la dosis de la medicación. Se recomienda vigilar las concentraciones séricas de potasio especialmente en los pacientes en los que se den factores de riesgo tales como disfunción renal grave, diabetes mellitus, hipoaldosteronismo o una dieta rica en potasio.

Angioedema:

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con entresto®. Si aparece un angioedema, se suspenderá de inmediato la administración de entresto® y se instaurarán el tratamiento adecuado y la vigilancia necesaria hasta la desaparición completa y permanente de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar entresto®. En casos de angioedema confirmado en los que el edema solamente afectó al rostro y los labios, el trastorno se resolvió en general sin tratamiento, si bien los antihistamínicos resultaron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema que se asocia con un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe con riesgo de obstrucción de las vías respiratorias, es indispensable administrar sin demora el tratamiento adecuado (por ejemplo, una solución de epinefrina al 1:1000 por vía subcutánea [entre 0,3 ml y 0,5 ml]), adoptar las medidas necesarias para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias o ambas cosas.

No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de angioedema. Dado que estos pacientes pueden correr un mayor riesgo de angioedema, se recomienda proceder con precaución cuando se les administre entresto®. No debe utilizarse entresto® en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un ieca o un ara.

Los pacientes de raza negra pueden tener mayor propensión a padecer un angioedema.

Pacientes con estenosis de la arteria renal:

Al igual que otros fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, entresto® puede elevar las concentraciones de urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal. Se debe proceder con cautela en los pacientes con estenosis de la arteria renal; en estos casos se recomienda vigilar la función renal.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas (y medidas anticonceptivas, si procede)

Se debe informar a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas de las consecuencias de la exposición a Entresto® durante el embarazo y de la necesidad de que utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento y hasta una semana después de la última dosis de Entresto®.

Embarazo

Como ocurre con otros fármacos que también actúan directamente sobre el SRAA, no se debe utilizar Entresto® durante el embarazo. Entresto® actúa antagonizando las acciones de la angiotensina II, por lo que no se puede descartar que entrañe riesgos para el feto. Se han comunicado casos de lesiones del feto en desarrollo (como aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal del neonato) en embarazadas que habían tomado valsartán. Se indicará a las pacientes que si se quedan embarazadas, deben suspender de inmediato la toma de Entresto® e informar a su médico.

Lactancia

No se sabe si Entresto® se excreta en la leche materna humana. Sus componentes, el sacubitrilo y el valsartán, se excretan en la leche de ratas lactantes. Dado que puede haber riesgo de reacciones adversas en el lactante, no se recomienda que la madre reciba Entresto® durante la lactancia. Es preciso decidir si se deja de amamantar o bien se deja de recibir Entresto® durante la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de este medicamento para la madre.

Fecundidad

No hay datos relativos a los efectos de Entresto® sobre la fecundidad humana. En los estudios en los que se administró Entresto® a ratas de ambos sexos no se observaron alteraciones de la fecundidad.

Sobredosis

Se dispone de pocos datos relativos a la sobredosis de Entresto® en el ser humano. Se ha estudiado la administración de una dosis única de 1200 mg de Entresto® y de dosis repetidas de 900 mg (durante 14 días) a voluntarios sanos, que las toleraron bien.

Dado el efecto hipotensor de Entresto®, el síntoma más probable de la sobredosis es la hipotensión arterial. Se debe administrar tratamiento sintomático.

Es improbable que Entresto® se elimine mediante hemodiálisis, ya que muestra un alto grado de unión a proteínas.

Nuevas interacciones:

Interacciones

Aliskireno: Está contraindicada la coadministración de Entresto® y aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 o en pacientes con disfunción renal moderada a severa ($\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)

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 dosificaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de interacciones.**
- **Inserto versión 2015-PSB/GLC-0769-s de 10 de agosto de 2015 allegado mediante radicados 2016146572, 2016146574, 2016146133**
- **Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0769-s de 10 de agosto de 2015 allegada mediante radicados 2016146572, 2016146574, 2016146133**

Nueva dosificación:

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes con disfunción renal grave ($\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Se recomienda proceder con precaución al utilizar Entresto® en esta población, ya que la información disponible es escasa.

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve ($\text{FGe} = 60-90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o moderada ($\text{FGe} = 30-60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Disfunción hepática

Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de la clasificación de Child-Pugh)

No es preciso ajustar la dosis de Entresto® cuando se administre a pacientes con disfunción hepática leve (clase A de la clasificación de Child-Pugh).

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de la clasificación de Child-Pugh), por lo que no se recomienda utilizar ENTRESTO® en esta población

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa al sacubitrilo, al valsartán o a cualquiera de los excipientes.
- Coadministración con un ieca. No debe administrarse entresto® hasta 36 horas después de haber suspendido el tratamiento con el ieca.
- Antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un ieca o un ara.
- Coadministración con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 o en pacientes con disfunción renal moderada a severa ($\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- Embarazo

Nuevas precauciones y advertencias:**Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (sraa):**

No debe administrarse entresto® junto con un ieca porque existe riesgo de angioedema. No debe iniciarse el tratamiento con entresto® hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis del ieca. Si se suspende el tratamiento con entresto®, no se debe comenzar la administración de un ieca hasta 36 horas después de la última dosis de entresto®.

Se debe proceder con cautela cuando se coadministre entresto® con inhibidores directos de la renina, como el aliskireno.

No debe coadministrarse entresto® con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 o en pacientes con disfunción renal moderada a severa ($\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Dado que entresto® actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina ii, no debe coadministrarse con un ara.

Hipotensión arterial:

Se han notificado casos de hipotensión sintomática en pacientes tratados con entresto® en ensayos clínicos. Si aparece hipotensión, se debe pensar en ajustar la dosis de los diuréticos o los antihipertensivos que se estén coadministrando, además de considerar la posibilidad de tratar otras causas de hipotensión (como la hipovolemia). En caso de que la hipotensión persista pese a estas medidas, se reducirá la dosis de entresto® o se suspenderá transitoriamente su administración. No suele ser necesario retirar definitivamente el tratamiento. Es más probable que aparezca hipotensión sintomática si el paciente sufre hipovolemia como consecuencia, por ejemplo, de un tratamiento con diuréticos, una dieta hiposódica,

una diarrea vómitos. Antes de iniciar el tratamiento con entresto® deben corregirse la pérdida de sodio, la hipovolemia o ambas.

Disfunción renal:

Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensinaaldosterona, el uso de entresto® puede asociarse con una disminución de la función renal.

En el estudio paradigm-hf, la incidencia de disfunción renal clínicamente significativa era baja y las interrupciones del tratamiento por esta causa fueron menos frecuentes entre los pacientes tratados con entresto® (0,65%) que entre los que recibieron enalapril (1,28%).

Se debe estudiar la posibilidad de reducir la dosis de entresto® en pacientes que presenten una disminución clínicamente significativa de la función renal. Se debe proceder con cautela cuando se administre entresto® a pacientes con disfunción renal grave.

Hiperpotasemia:

Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensinaaldosterona, el uso de entresto® puede asociarse con un mayor riesgo de hiperpotasemia.

En el estudio paradigm-hf, la incidencia de hiperpotasemia clínicamente significativa era baja y determinó la interrupción del tratamiento en el 0,26% de los pacientes que recibían entresto® y el 0,35% de los tratados con enalapril. Los fármacos que elevan las concentraciones de potasio (como los diuréticos ahorradores de potasio y los suplementos de potasio) deberán utilizarse con precaución cuando se coadministren con entresto®. Si aparece una hiperpotasemia clínicamente significativa, se debe pensar en adoptar medidas tales como reducir el contenido de potasio en la dieta o ajustar la dosis de la medicación. Se recomienda vigilar las concentraciones séricas de potasio especialmente en los pacientes en los que se den factores de riesgo tales como disfunción renal grave, diabetes mellitus, hipoaldosteronismo o una dieta rica en potasio.

Angioedema:

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con entresto®. Si aparece un angioedema, se suspenderá de inmediato la administración de entresto® y se instaurarán el tratamiento adecuado y la vigilancia necesaria hasta

la desaparición completa y permanente de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar entresto®. En casos de angioedema confirmado en los que el edema solamente afectó al rostro y los labios, el trastorno se resolvió en general sin tratamiento, si bien los antihistamínicos resultaron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema que se asocia con un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe con riesgo de obstrucción de las vías respiratorias, es indispensable administrar sin demora el tratamiento adecuado (por ejemplo, una solución de epinefrina al 1:1000 por vía subcutánea [entre 0,3 ml y 0,5 ml]), adoptar las medidas necesarias para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias o ambas cosas.

No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de angioedema. Dado que estos pacientes pueden correr un mayor riesgo de angioedema, se recomienda proceder con precaución cuando se les administre entresto®. No debe utilizarse entresto® en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un ieca o un ara.

Los pacientes de raza negra pueden tener mayor propensión a padecer un angioedema.

Pacientes con estenosis de la arteria renal:

Al igual que otros fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, entresto® puede elevar las concentraciones de urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal. Se debe proceder con cautela en los pacientes con estenosis de la arteria renal; en estos casos se recomienda vigilar la función renal.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas (y medidas anticonceptivas, si procede)

Se debe informar a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas de las consecuencias de la exposición a Entresto® durante el embarazo y de la necesidad de que utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento y hasta una semana después de la última dosis de Entresto®.

Embarazo

Como ocurre con otros fármacos que también actúan directamente sobre el SRAA, no se debe utilizar Entresto® durante el embarazo. Entresto® actúa antagonizando las acciones de la angiotensina II, por lo que no se puede descartar que entrañe riesgos para el feto. Se han comunicado casos de lesiones del feto en desarrollo (como aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal del neonato) en

embarazadas que habían tomado valsartán. Se indicará a las pacientes que si se quedan embarazadas, deben suspender de inmediato la toma de Entresto® e informar a su médico.

Lactancia

No se sabe si Entresto® se excreta en la leche materna humana. Sus componentes, el sacubitrilo y el valsartán, se excretan en la leche de ratas lactantes. Dado que puede haber riesgo de reacciones adversas en el lactante, no se recomienda que la madre reciba Entresto® durante la lactancia. Es preciso decidir si se deja de amamantar o bien se deja de recibir Entresto® durante la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de este medicamento para la madre.

Fecundidad

No hay datos relativos a los efectos de Entresto® sobre la fecundidad humana. En los estudios en los que se administró Entresto® a ratas de ambos sexos no se observaron alteraciones de la fecundidad.

Sobredosis

Se dispone de pocos datos relativos a la sobredosis de Entresto® en el ser humano. Se ha estudiado la administración de una dosis única de 1200 mg de Entresto® y de dosis repetidas de 900 mg (durante 14 días) a voluntarios sanos, que las toleraron bien.

Dado el efecto hipotensor de Entresto®, el síntoma más probable de la sobredosis es la hipotensión arterial. Se debe administrar tratamiento sintomático. Es improbable que Entresto® se elimine mediante hemodiálisis, ya que muestra un alto grado de unión a proteínas.

Nuevas interacciones:

Interacciones

Aliskireno: Está contraindicada la coadministración de Entresto® y aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 o en pacientes con disfunción renal moderada a severa (FGe < 60 ml/min/1,73 m²)

3.1.9.6 CUBICIN® POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE O INFUSIÓN 350 mg CUBICIN® POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

Expediente : 19981180 / 19981181
Radicado : 2016138638 / 2016138643
Fecha : 04/10/2016

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

Composición:

Cada vial contiene 350mg de daptomicina

Cada vial contiene 500mg de daptomicina

Forma farmacéutica: Polvo para solución de infusión.

Indicaciones: Tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y las partes blandas y de las infecciones sanguíneas (bacteremia) por staphylococcus aureus, incluida la endocarditis infecciosa derecha producida por cepas resistentes o sensibles a la meticilina, en los adultos. Es activo solamente contra las bacterias gram positivas. En las infecciones mixtas en las que se sospecha la participación de bacterias gram-negativas o de ciertos tipos de bacterias anaerobias, cubicin debe coadministrarse con uno o varios antibacterianos adecuados

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la daptomicina o alguno de sus excipientes. Este medicamento no está indicado en neumonía, ni en endocarditis infecciosa izquierda.

Advertencias y precauciones:

Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad con el uso de casi todos los antibacterianos, incluido cubicin. Si se produce una reacción alérgica a cubicin, se debe suspender su administración e instaurar el tratamiento apropiado.

Neumonía:

Cubicin no está indicado para el tratamiento de la neumonía. En los estudios clínicos se ha demostrado que cubicin no es eficaz como tratamiento de la neumonía extrahospitalaria (neumonía por inhalación o por transmisión aérea), debido a que se une al tensioactivo pulmonar, con la consiguiente inactivación.

Efectos sobre el músculo esquelético:

Se han comunicado elevaciones de la creatina-cinasa plasmática, así como mialgia, debilidad y rabdomiólisis durante el tratamiento con cubicin.

Se recomienda:

- vigilar a los pacientes que reciben cubicin para detectar la aparición de mialgias o de debilidad muscular, especialmente en las partes acras de las extremidades.
- determinar la concentración de creatina-cinasa al inicio y a intervalos regulares durante el tratamiento (al menos una vez por semana) en los pacientes que reciben cubicin, con

mayor frecuencia en las personas que reciben tratamiento simultáneo (o han recibido un tratamiento reciente) con un inhibidor de la hmg-coa reductasa.

- vigilar más de una vez por semana a los pacientes que presentan elevaciones de la creatina-cinasa durante el tratamiento con cubicin.

- suspender definitivamente la administración de cubicin en los pacientes con signos y síntomas criptógenos de miopatía acompañados de elevaciones de la creatina-cinasa por encima de 1000 u/l (aproximadamente 5 veces mayor que el límite superior del intervalo normal de valores [lsn]), así como en los pacientes asintomáticos con elevaciones considerables de la creatina-cinasa, superiores a 2000 u/l ($=10 \times \text{lsn}$).

- considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente la administración de medicamentos asociados a rabdomiólisis, como los inhibidores de la hmg-coa reductasa, en los pacientes que reciben cubicin.

Neuropatía periférica:

Los facultativos deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas de neuropatía periférica en los pacientes que reciben cubicin.

No se debe administrar cubicin a los pacientes menores de un año porque cabría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos.

Neumonía eosinofílica:

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes tratados con cubicin. En los casos notificados asociados a cubicin, los pacientes tenían fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica, e infiltrados pulmonares difusos. Por lo general, la neumonía eosinofílica se manifestaba entre 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento con cubicin y cedía al cesar el mismo e instaurar un tratamiento corticoesteroideo. Se han registrado recidivas de neumonía eosinofílica tras una nueva exposición al medicamento. Los pacientes que padezcan tales signos y síntomas durante el tratamiento con cubicin deben ser objeto de una evaluación médica inmediata que incluya, si procede, un lavado broncoalveolar a fin de desechar otras causas (p. Ej., bacteriosis, micosis, parasitosis, comedicación) y debe suspenderse sin demora la administración de cubicin. Se recomienda un tratamiento con corticoesteroides sistémicos.

Diarrea asociada a clostridium difficile:

Se han notificado casos de diarrea asociada a clostridium difficile con el uso de casi todos los antibacterianos, como cubicin. Si se sospecha o se confirma la aparición de tal diarrea, puede que sea necesario retirar el tratamiento con cubicin e instituir un tratamiento sustitutivo adecuado, si procede clínicamente.

Persistencia o recidiva de la bacteriemia y la endocarditis por *s. Aureus*:

Se deben realizar hemocultivos repetidos a los pacientes que padezcan una bacteriemia o una endocarditis por *s. Aureus* de carácter persistente o recidivante, o cuya respuesta clínica sea insuficiente. Si el hemocultivo da positivo con respecto a *s. Aureus*, debe realizarse un antibiograma para determinar la concentración inhibidora mínima de la cepa aislada mediante un procedimiento convencional. También debe realizarse una evaluación diagnóstica del paciente para descartar la posibilidad de que existan focos ocultos de infección. Puede que sea necesario proceder a intervenciones quirúrgicas apropiadas (p. Ej., desbridamiento, eliminación de prótesis, sustitución de válvulas) o cambiar el tratamiento antibacteriano.

Microrganismos no sensibles:

El uso de antibacterianos puede propiciar la proliferación excesiva de microorganismos no sensibles. En caso de sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

En los pacientes con disfunción renal es preciso controlar la función renal y la concentración de creatina-cinasa más de una vez por semana.

Interferencia de pruebas serológicas:

Interacciones farmacológicas y con pruebas analíticas:

Se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y una falsa elevación del índice internacional normalizado (IIN) cuando se utilizan como reactivos ciertas tromboplastinas recombinadas.

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 precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 02-2016
- Información para prescribir versión 02-2016

Nueva dosificación:

Posología y administración

General

Cubicin® es dado por administración intravenosa (IV)

Cubicin® es un producto estéril contenido en un vial de un solo uso.

Adultos

Tanto la posología como la administración se refieren a los adultos.

Infecciones complicadas de la piel y de las partes blandas

CUBICIN®, en dosis de 4 mg/kg, se administra por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9% como infusión durante 30 minutos o por inyección durante un período de 2 minutos una vez cada 24 horas durante 7 a 14 días. CUBICIN® no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará la concentración de creatina-fosfoquinasa tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana).

Infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (bacteremia)

Cubicin®, en dosis de 6 mg/kg, se administra por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9% como infusión durante 30 minutos o por inyección durante un período de 2 minutos una vez cada 24 horas durante 2 a 6 semanas. La duración del tratamiento depende del diagnóstico que haya hecho el médico responsable del paciente. Cubicin® no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará la concentración de creatina-fosfoquinasa tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana).

Disfunción renal

Dado que la daptomicina se elimina principalmente por vía renal, se recomienda un reajuste del intervalo de administración en los pacientes con depuración de creatinina (CLCR) <30 ml/min, incluyendo los pacientes que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD Por sus siglas en inglés). La pauta posológica recomendada en estos pacientes es de 4 mg/kg (infecciones complicadas de la piel y de las partes blandas, cSSSI por sus siglas en inglés) o de 6 mg/kg (infecciones sanguíneas por *S. aureus*), una vez cada 48 horas. Otra posibilidad es administrar la dosis tres veces por semana a los pacientes que requieren hemodiálisis. Cuando resulte posible, se administrará Cubicin® una vez completada la hemodiálisis, en los días en que ésta tenga lugar. En los pacientes con disfunción renal controlar la función renal y la creatina-fosfoquinasa más de una vez por semana. No es necesario ajustar el intervalo de administración en los pacientes con CLCR ≥30 ml/min.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad con el uso de casi todos los antibacterianos, incluido Cubicin®. Si se produce una reacción alérgica a CUBICIN®, se debe suspender su administración e instaurar el tratamiento apropiado.

Neumonía

Cubicin® no está indicado para el tratamiento de la neumonía. En los estudios clínicos se ha demostrado que Cubicin® no es eficaz como tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, debido a que se une al factor surfactante pulmonar, con la consiguiente inactivación.

Efectos sobre el músculo esquelético

Se han comunicado elevaciones de la creatina-fofoquinasa plasmática, dolores musculares, debilidad y/o rabdomiólisis durante el tratamiento con Cubicin®. Se recomienda:

- Vigilar a los pacientes que reciben Cubicin® para detectar la aparición de dolor muscular o de debilidad muscular, especialmente en la cara anterior de las extremidades.
- En pacientes que reciben Cubicin®, determinar la concentración de creatina-fofoquinasa al inicio y a intervalos regulares durante el tratamiento (al menos una vez por semana), y con mayor frecuencia en pacientes que reciben tratamiento concomitante previo reciente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o en aquellos con elevaciones de la creatina-fofoquinasa que ocurren durante el tratamiento con Cubicin®
- En pacientes con disfunción renal se debe monitorear tanto la función renal como la creatina-fofoquinasa más de una vez por semana. Suspender definitivamente la administración de Cubicin® en los pacientes con signos y síntomas inexplicados de miopatía acompañados de elevaciones de la creatina-fofoquinasa por encima de 1000 U/l (aproximadamente 5 veces mayor que el límite superior del intervalo normal de valores [LSN]), así como en los pacientes asintomáticos con elevaciones considerables de la creatina-fofoquinasa, superiores a 2000 U/l ($\geq 10 \times$ LSN).
- Considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente la administración de medicamentos asociados a rabdomiólisis, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en los pacientes que reciben Cubicin®.

Neuropatía periférica

Los facultativos deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas de neuropatía periférica en los pacientes que reciben Cubicin®.

No se debe administrar Cubicin® a los pacientes menores de un año porque cabría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos

Neumonía eosinofílica

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes tratados con Cubicin®. En los casos notificados asociados a Cubicin®, los pacientes tenían fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipoxémica, e infiltrados pulmonares difusos. Por lo general, la neumonía eosinofílica se manifestaba entre 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento con Cubicin® y cedía al cesar el mismo e instaurar un tratamiento con corticosteroides sistémicos. Se han registrado recidivas de neumonía eosinofílica tras una nueva exposición al medicamento. Los pacientes que padezcan tales signos y síntomas durante el tratamiento con Cubicin® deben ser objeto de una evaluación médica inmediata y debe suspenderse inmediatamente la administración de Cubicin®. Se recomienda un tratamiento con corticoesteroides sistémicos.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

Se han notificado casos de diarrea asociada a Clostridium difficile con el uso de casi todos los antibacterianos, como Cubicin®. Si se sospecha o se confirma la aparición de tal diarrea, puede que sea necesario retirar el tratamiento con Cubicin® e instituir un tratamiento sustitutivo adecuado, si procede clínicamente.

Persistencia o recidiva de la bacteriemia/endocarditis por S. aureus

Se deben realizar hemocultivos repetidos a los pacientes que padezcan una bacteriemia/endocarditis por S. aureus de carácter persistente o recidivante, o cuya respuesta clínica sea insuficiente. Si el hemocultivo da positivo con respecto a S. aureus, debe realizarse un antibiograma para determinar la concentración inhibidora mínima de la cepa aislada mediante un procedimiento convencional. También debe realizarse una evaluación diagnóstica del paciente para descartar la posibilidad de que existan focos ocultos de infección. Puede que sea necesario proceder a intervenciones quirúrgicas apropiadas (p. ej., desbridamiento, eliminación de prótesis, sustitución de válvulas) o cambiar el tratamiento antibacteriano.

Interacciones farmacológicas y con pruebas analíticas

Se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y una falsa elevación del INR (International Normalized Ratio, por sus siglas en inglés) cuando se utilizan como reactivos ciertas tromboplastinas recombinantes para el ensayo

Microrganismos no sensibles

El uso de antibacterianos puede propiciar la proliferación excesiva de microrganismos no sensibles. En caso de sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia post-mercadeo

Las siguientes reacciones adversas no mencionadas arriba, han sido reportadas Durante la experiencia post-comercialización a nivel mundial:

Desordenes del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo pero no limitado a anafilaxia, angioedema, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) y eosinofilia pulmonar.

Infecciones e infestaciones

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

Investigaciones

Aumento de mioglobina

Trastornos musculo esqueléticos, del tejido conectivo y huesos

Rabdomiólisis

Trastornos del sistema nervioso

Neuropatía periférica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastino

Tos

Neumonía eosinofílica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Exantema ampollosovesicular con o sin afectación de la mucosa

Pustulosis exantemática generalizada aguda

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**

- Inserto versión 02-2016
- Información para prescribir versión 02-2016

Nueva dosificación:

Posología y administración

General

Cubicin® es dado por administración intravenosa (IV)

Cubicin® es un producto estéril contenido en un vial de un solo uso.

Adultos

Tanto la posología como la administración se refieren a los adultos.

Infecciones complicadas de la piel y de las partes blandas

CUBICIN®, en dosis de 4 mg/kg, se administra por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9% como infusión durante 30 minutos o por inyección durante un período de 2 minutos una vez cada 24 horas durante 7 a 14 días. CUBICIN® no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará la concentración de creatina-fosfoquinasa tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana).

Infecciones sanguíneas por Staphylococcus aureus (bacteremia)

Cubicin®, en dosis de 6 mg/kg, se administra por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9% como infusión durante 30 minutos o por inyección durante un período de 2 minutos una vez cada 24 horas durante 2 a 6 semanas. La duración del tratamiento depende del diagnóstico que haya hecho el médico responsable del paciente. Cubicin® no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará la concentración de creatina-fosfoquinasa tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana).

Disfunción renal

Dado que la daptomicina se elimina principalmente por vía renal, se recomienda un reajuste del intervalo de administración en los pacientes con depuración de creatinina (CLCR) <30 ml/min, incluyendo los pacientes que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD Por sus siglas en inglés). La pauta posológica recomendada en estos pacientes es de 4 mg/kg (infecciones complicadas de la piel y de las partes blandas, cSSSI por sus siglas en inglés) o de 6 mg/kg (infecciones sanguíneas por S. aureus), una vez cada 48 horas. Otra posibilidad es administrar la dosis tres veces por semana a los pacientes que

requieren hemodiálisis. Cuando resulte posible, se administrará Cubicin® una vez completada la hemodiálisis, en los días en que ésta tenga lugar. En los pacientes con disfunción renal controlar la función renal y la creatina-fosfoquinasa más de una vez por semana. No es necesario ajustar el intervalo de administración en los pacientes con CLCR ≥ 30 ml/min.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad con el uso de casi todos los antibacterianos, incluido Cubicin®. Si se produce una reacción alérgica a Cubicin®, se debe suspender su administración e instaurar el tratamiento apropiado.

Neumonía

Cubicin® no está indicado para el tratamiento de la neumonía. En los estudios clínicos se ha demostrado que Cubicin® no es eficaz como tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, debido a que se une al factor surfactante pulmonar, con la consiguiente inactivación.

Efectos sobre el músculo esquelético

Se han comunicado elevaciones de la creatina-fosfoquinasa plasmática, dolores musculares, debilidad y/o rabdomiólisis durante el tratamiento con Cubicin®. Se recomienda:

- Vigilar a los pacientes que reciben Cubicin® para detectar la aparición de dolor muscular o de debilidad muscular, especialmente en la cara anterior de las extremidades.
- En pacientes que reciben Cubicin®, determinar la concentración de creatina-fosfoquinasa al inicio y a intervalos regulares durante el tratamiento (al menos una vez por semana), y con mayor frecuencia en pacientes que reciben tratamiento concomitante previo reciente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o en aquellos con elevaciones de la creatina-fosfoquinasa que ocurren durante el tratamiento con Cubicin®
- En pacientes con disfunción renal se debe monitorear tanto la función renal como la creatina-fosfoquinasa más de una vez por semana. Suspender definitivamente la administración de Cubicin® en los pacientes con signos y síntomas inexplicados de miopatía acompañados de elevaciones de la creatina-fosfoquinasa por encima de 1000 U/l (aproximadamente 5 veces mayor que el límite superior del intervalo normal de valores [LSN]), así como

en los pacientes asintomáticos con elevaciones considerables de la creatina-fosfoquinasa, superiores a 2000 U/l ($\geq 10 \times$ LSN).

- Considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente la administración de medicamentos asociados a rabdomiólisis, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en los pacientes que reciben Cubicin®.

Neuropatía periférica

Los facultativos deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas de neuropatía periférica en los pacientes que reciben Cubicin®.

No se debe administrar Cubicin® a los pacientes menores de un año porque cabría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos

Neumonía eosinofílica

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes tratados con Cubicin®. En los casos notificados asociados a Cubicin®, los pacientes tenían fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipoxémica, e infiltrados pulmonares difusos. Por lo general, la neumonía eosinofílica se manifestaba entre 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento con Cubicin® y cedía al cesar el mismo e instaurar un tratamiento con corticosteroides sistémicos. Se han registrado recidivas de neumonía eosinofílica tras una nueva exposición al medicamento. Los pacientes que padezcan tales signos y síntomas durante el tratamiento con Cubicin® deben ser objeto de una evaluación médica inmediata y debe suspenderse inmediatamente la administración de Cubicin®. Se recomienda un tratamiento con corticoesteroides sistémicos.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

Se han notificado casos de diarrea asociada a Clostridium difficile con el uso de casi todos los antibacterianos, como Cubicin®. Si se sospecha o se confirma la aparición de tal diarrea, puede que sea necesario retirar el tratamiento con Cubicin® e instituir un tratamiento sustitutivo adecuado, si procede clínicamente.

Persistencia o recidiva de la bacteriemia/endocarditis por S. aureus

Se deben realizar hemocultivos repetidos a los pacientes que padezcan una bacteriemia/endocarditis por S. aureus de carácter persistente o recidivante, o cuya respuesta clínica sea insuficiente. Si el hemocultivo da positivo con respecto a S. aureus, debe realizarse un antibiograma para determinar la concentración inhibidora mínima de la cepa aislada mediante un procedimiento convencional. También debe realizarse una evaluación diagnóstica del paciente para descartar la posibilidad de que existan focos ocultos de infección. Puede que sea necesario

proceder a intervenciones quirúrgicas apropiadas (p. ej., desbridamiento, eliminación de prótesis, sustitución de válvulas) o cambiar el tratamiento antibacteriano.

Interacciones farmacológicas y con pruebas analíticas

Se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y una falsa elevación del INR (International Normalized Ratio, por sus siglas en inglés) cuando se utilizan como reactivos ciertas tromboplastinas recombinantes para el ensayo

Microrganismos no sensibles

El uso de antibacterianos puede propiciar la proliferación excesiva de microorganismos no sensibles. En caso de sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia post-mercadeo

Las siguientes reacciones adversas no mencionadas arriba, han sido reportadas Durante la experiencia post-comercialización a nivel mundial:

Desordenes del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo pero no limitado a anafilaxia, angioedema, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) y eosinofilia pulmonar.

Infecciones e infestaciones

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

Investigaciones

Aumento de mioglobina

Trastornos musculo esqueléticos, del tejido conectivo y huesos

Rabdomiólisis

Trastornos del sistema nervioso

Neuropatía periférica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastino

Tos

Neumonía eosinofílica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Exantema ampollosovesicular con o sin afectación de la mucosa

Pustulosis exantemática generalizada aguda

3.1.9.7 VAMMRIX

Expediente : 19990911
 Radicado : 2016069359
 Fecha : 24/05/2016
 Interesado : Glaxosmithkline Biologicals S.A.

Composición: Virus de SARAMPIÓN vivo atenuado (Cepa Schwarz) no menos de 10^{3.0}/virus de paperavivo atenuado (CEPA RIT 4385) derivada de Jeryl Lynn no menos de 10^{4.4}/virus de rubeola vivo atenuado (CEPA WISTAR RA 27/3) no menos de 10^{3.0}/virus de varicela atenuado.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Para la vacunación activa de pacientes, a partir de la edad de 9 meses, hasta los 12 años inclusive, contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela.

Contraindicaciones: En las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna (para alergia al huevo). Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación. Priorix tetra tm está contraindicada en las personas que tienen signos demostrados de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y/o la varicela. Está contraindicado administrar priorix - tetra tm a las embarazadas. Además, el embarazo deberá evitarse durante tres meses después de la vacunación priorix -tetra tm no deberá administrarse a pacientes con disfunción inmunitaria. Se incluye en este caso los pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria. Advertencias y precauciones: al igual que con todas las vacunas inyectables, en caso de producirse algún episodio anafiláctico, muy infrecuente, después de la administración de la vacuna, deberá disponerse inmediatamente de un tratamiento médico y supervisión adecuados.al igual que con otras vacunas, la administración de vammrix® deberá posponerse en los pacientes que padecen una afección febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debe causar la postergación de la vacunación. Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.es posible que los lactantes en el primer año de vida no respondan de manera adecuada al componente antisarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de los anticuerpos antisarampión maternos. Deberán

administrarse dosis adicionales de vacuna con componente antisarampión, de acuerdo a las recomendaciones oficiales. un antecedente de convulsiones febriles o los antecedentes familiares de convulsiones no constituyen una contraindicación para el empleo de vammrix®. Se deberá vigilar estrechamente a los vacunados con antecedentes de convulsiones febriles, ya que puede presentarse fiebre relacionada con la vacuna durante el período comprendido entre 4 y 12 días después de la vacunación. los componentes antisarampión y antiparotiditis de la vacuna se producen en cultivo de células de embrión de pollo y, por lo tanto, pueden contener trazas de proteína de huevo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) después de la ingestión de huevo, pueden tener un riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha comprobado que estos tipos de reacciones son muy infrecuentes. las personas que han sufrido anafilaxis después de la ingestión de huevo deberán ser vacunados con suma precaución, teniendo disponible un tratamiento adecuado de la anafilaxis a mano, en caso de producirse una reacción de este tipo. no se ha documentado nunca la transmisión de los virus del sarampión, la parotiditis y la rubéola desde los sujetos vacunados a los contactos sensibles, aunque se sabe que se produce la excreción faríngea del virus de la rubéola aproximadamente de 7 a 28 días después de la vacunación, con una excreción máxima alrededor del 11º día. La experiencia poscomercialización sugiere que puede producirse la transmisión del virus de la varicela en casos muy infrecuentes entre pacientes vacunados sanos que presentan un exantema de tipo varicela y en contactos susceptibles. en ningún caso deberá administrarse vammrix® por vía intravascular o intradérmica. al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados. se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotidea y anti rubéola. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con vammrix® deberá evaluarse cuidadosamente. no se ha estudiado el empleo de vammrix® en pacientes con infección asintomática por el VIH. Puede plantearse la administración de vammrix® con precaución en esta población cuando, en opinión del médico, la no administración de la vacuna acarrea un riesgo mayor.

Advertencias:

Existe un mayor riesgo de fiebre y convulsiones febriles entre 5 y 12 días después de la primera dosis de vammrixtm en comparación con la administración de 2 inyecciones separadas de la vacuna mmr y la vacuna antivariola (ver reacciones adversas y farmacodinamia). No hay indicios de un aumento del riesgo después de la segunda dosis.

Las tasas de fiebre son habitualmente altas después de la primera dosis de vacunas contra el sarampión.

La vacuna se debe administrar en forma subcutánea en sujetos con trastornos hemorrágicos (p. ej., trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación).

Para obtener información sobre las instrucciones para la preparación o la reconstitución, consulte la sección “Instrucciones para el empleo/manejo”.

Nuevas interacciones:

Los estudios clínicos han demostrado que VaMMRixTM puede administrarse simultáneamente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas: las vacunas hexavalentes (DTPa-VHB-IPV/Hib), antidiftérica-antitetánica-antitosferínica acelular (DTPa), vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antipolio inactivada (IPV), vacuna antihepatitis B (VHB), vacuna antihepatitis A (HAV), vacuna antimeningocócica serogrupo B (MenB), vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (MenC), vacuna conjugada antimeningocócica serogrupos A, C, W-135 e Y (MenACWY) y la vacuna conjugada antineumocócica (PCV).

Si VaMMRixTM se va a administrar en el mismo momento que otra vacuna inyectable, las vacunas deben siempre administrarse en lugares de inyección diferentes.

Si es preciso realizar la prueba de la tuberculina, deberá hacerse antes de la vacunación o simultáneamente a la misma, puesto que se ha descrito que las vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola combinadas pueden causar una depresión transitoria de la sensibilidad cutánea a la prueba de la tuberculina. Dado que esta anergia puede durar hasta seis semanas como máximo, no deberá realizarse la prueba de la tuberculina dentro de este período después de la vacunación, a fin de evitar resultados falsos negativos.

En los pacientes que han recibido gammaglobulinas humanas o una transfusión de sangre, deberá retrasarse la vacunación durante tres meses como mínimo, debido a la probabilidad de fracaso de la vacunación a causa de la presencia de anticuerpos adquiridos de manera pasiva.

Deberán evitarse los salicilatos durante seis semanas después de cada vacunación, ya que se ha descrito el Síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección natural por varicela.

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 interacciones.**

- Inserto versión GDS12/IPI10 del 12 de octubre de 2015
- Información para prescribir versión GDS12/IPI10 del 12 de octubre de 2015

Nueva dosificación: Posología y administración

Posología

Sujetos entre 9 meses y 12 años de edad inclusive deberán recibir 2 dosis de VaMMRixTM para asegurar que obtengan una protección óptima contra el sarampión, parotiditis, rubéola y varicela.

Es preferible respetar un intervalo mínimo de seis semanas entre las dosis. En ningún caso este intervalo deberá ser inferior a cuatro semanas.

Alternativamente, y de conformidad con las recomendaciones oficiales correspondientes:

- Puede administrarse una sola dosis de VaMMRixTM a niños que ya han recibido una sola dosis de otra vacuna antisarampionosa-antiparotidítica-antirrubéolica (MMR) y/o una sola dosis de otra vacuna antivariola
- Puede administrarse una sola dosis de VaMMRixTM seguida por una sola dosis de otra vacuna antisarampionosa-antiparotidítica-antirrubéolica (MMR) y/o una sola dosis de otra vacuna antivariola

* Las recomendaciones oficiales aplicables pueden variar en lo que se refiere al intervalo entre dosis y a la necesidad de una o dos dosis de sarampión, parotiditis y rubéola y de vacunas que contenga varicela.

Método de administración

La vacuna se debe inyectar de manera subcutánea (SC) o intramuscular (IM).

El lugar preferido de la inyección es la región deltoidea de la parte superior del brazo.

La vacuna se debe administrar en forma subcutánea en sujetos con trastornos hemorrágicos (p. ej., trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación).

Para obtener información sobre las instrucciones para la preparación o la reconstitución, consulte la sección “Instrucciones para el empleo/manejo”.

Nuevas interacciones:

Los estudios clínicos han demostrado que VaMMRixTM puede administrarse simultáneamente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas: las vacunas hexavalentes (DTPa-VHB-IPV/Hib), antidiftérica-

antitetánica-antitosferínica acelular (DTPa), vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antipolio inactivada (IPV), vacuna antihepatitis B (VHB), vacuna antihepatitis A (HAV), vacuna antimeningocócica serogrupo B (MenB), vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (MenC), vacuna conjugada antimeningocócica serogrupos A, C, W-135 e Y (MenACWY) y la vacuna conjugada antineumocócica (PCV).

Si VaMMRixTM se va a administrar en el mismo momento que otra vacuna inyectable, las vacunas deben siempre administrarse en lugares de inyección diferentes.

Si es preciso realizar la prueba de la tuberculina, deberá hacerse antes de la vacunación o simultáneamente a la misma, puesto que se ha descrito que las vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola combinadas pueden causar una depresión transitoria de la sensibilidad cutánea a la prueba de la tuberculina. Dado que esta anergia puede durar hasta seis semanas como máximo, no deberá realizarse la prueba de la tuberculina dentro de este período después de la vacunación, a fin de evitar resultados falsos negativos.

En los pacientes que han recibido gammaglobulinas humanas o una transfusión de sangre, deberá retrasarse la vacunación durante tres meses como mínimo, debido a la probabilidad de fracaso de la vacunación a causa de la presencia de anticuerpos adquiridos de manera pasiva.

Deberán evitarse los salicilatos durante seis semanas después de cada vacunación, ya que se ha descrito el Síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección natural por varicela.

3.2. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.2.1. LEFLUVITAE 20 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20095574
 Radicado : 2016020365 / 2016131633
 Fecha : 19/09/2016
 Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S.
 Fabricante : Kocak Farma, Organize sanayi Bolgesi Faith cad

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 20mg de Leflunomida.

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años. No debe aplicarse sobre la piel escoriada o eczematosa. Embarazo y lactancia. Se recomienda el monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007380 emitido mediante Acta No. 14 de 2016, numeral 3.2.5., con el fin de continuar con el proceso de aprobación la aprobación del Test de Penetrabilidad Dérmica (AINE), para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda negar el estudio en cuestión por cuanto la metodología empleada no permite establecer bioequivalencia frente a un producto de referencia. Sin embargo, dado que la Resolución 1124 de 2016 no contempla la exigencia de estudios de bioequivalencia para AINES tópicos, el interesado puede continuar con la solicitud del registro sanitario.

3.2.3 ANASTRAZOL

Expediente : 20104700
 Radicado : 2016006641 / 2016131955
 Fecha : 20/09/2016
 Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.
 Fabricante : Haupt pharma Muster GmbH

Composición: Cada tableta contiene 1mg de anastrozol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos que han recibido un tratamiento adyuvante con el tamoxifeno durante 2 a 3 años. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas no se ha demostrado la eficacia de Arimidex en pacientes receptores de estrógeno negativo a menos que hayan presentado previamente una respuesta clínica positiva al tamoxifeno.

Contraindicaciones: (Del documento) En mujeres premenopáusicas, durante el embarazo y la lactancia, • en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 20 ml/minuto), • en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, • en pacientes con hipersensibilidad conocida al anastrozol o a cualquiera de los excipientes. Los tratamientos a base de estrógenos no deben administrarse en forma concomitante con el producto pues podrían anular el efecto farmacológico de este último.

Advertencia: no se recomienda en niños dado que no se han establecido su seguridad y su eficacia en este grupo de paciente.

Advertencias: No tomar anastrozol 1 mg: o si es alérgico (hipersensible) a anastrozol o a cualquiera de los demás ingredientes o con sangrados menstruales (usualmente esto aplica a mujeres con menos de 50 años) o durante el embarazo o en el periodo de lactancia o si usted está tomando otros medicamentos como los estrógenos o el tamoxifenotome. Precauciones especiales con anastrozol 1 mg: o si existen dudas sobre el estado hormonal o la menopausia debe ser confirmada por medio de pruebas de hormonas apropiadas. Si usted sufre de :o deterioro renal severo (depuración de creatinina < 20 ml/min)o deterioro hepático moderado a severo o sufre de osteoporosis o tiene riesgo de desarrollar osteoporosis. Se debe realizar pruebas de densidad ósea al iniciar el tratamiento y subsiguientemente con intervalos regulares. El tratamiento o el tratamiento preventivo de la osteoporosis deben ser iniciados de la manera apropiada y deben ser cuidadosamente monitoreados por su médico. El hecho de que anastrozol 1 mg disminuye los niveles de estrógenos puede conllevar a una reducción en la densidad ósea. No se dispone hasta la fecha de datos adecuados sobre el efecto de los bisfosfonatos (medicamentos usados para reducir la densidad ósea) en la reducción de la densidad ósea causada por el anastrozol. Tampoco hay datos adecuados disponibles sobre un potencial benéfico del tratamiento preventivo con bisfosfonatos o usted no debe tomar anastrozol 1 mg si es una mujer embarazada o si está amamantando. O asesórese con su médico antes de tomar cualquier medicamento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto. No. 2016008177 emitido mediante Acta No. 14 de 2016, numeral 3.2.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio clínico para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda aceptar el estudio de bioequivalencia para el producto Anastrozol 1mg tabletas fabricado por Haupt pharma Muster GmbH de Alemania, frente al medicamento de la referencia Arimidex de Astrazeneca, dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en Acta No. 14 de 2016, numeral 3.2.3.

3.2.4 DEXOGAST

Expediente : 20107487
 Radicado : 2016040799 / 2016145052
 Fecha : 13/10/2016
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 60mg de Dexlansoprazol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Curación y mejoría sintomática de la Esófagitis Erosiva (EE) de todos los grados.

Mantenimiento de la Esófagitis Erosiva curada y/o cicatrizada.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) sintomático no erosivo

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo y/o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

Advertencias:

A criterio médico se deberá descartar una patología maligna de fondo que pudiera enmascarse por la mejoría sintomática con dexlanzoprazol. La administración prolongada y las dosis altas de inhibidores de bomba de protones, se han asociado con la aparición de diarrea por *Clostridium Difficile*. Por lo anterior la aparición de diarrea que no mejora en pacientes tratados con el dexlanzoprazol, debe hacer sospechar una relación de causalidad. Varios estudios observacionales sugieren que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) a dosis altas (dosis múltiples o a largo plazo) está asociado a un incremento en el riesgo de osteoporosis y fracturas (cadera, muñeca y columna). Los pacientes con riesgo de presentar fracturas secundarias a osteoporosis deberán ser manejados con precaución.

Raramente se ha reportado hipomagnesemia en pacientes tratados con IBP en periodos de por lo menos 3 meses hasta un año. Los eventos adversos serios de la hipomagnesemia incluyen tetania, arritmias y convulsiones. En la mayoría de pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requiere suplementación de magnesio y discontinuación del IBP. En pacientes que requieran tratamientos prolongados o que utilicen IBP con medicamentos como digoxina o algunos diuréticos, se recomienda monitorear los niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento con IBP.

Incremento en el riesgo de diarrea por *Clostridium difficile*.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009796 emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.2.30 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de equivalencia in vitro, en el cual se comparó el perfil de disolución durante la etapa ácida en HCl 0.1 N y en medio buffer pH 7.0, según FDA, del producto Dexogast Tabletas recubiertas de liberación retardada, que contiene Dexlansoprazol 60 mg de

liberación retardada, contra el productor innovador o referencia en el mercado, Dexilant cápsulas, equivalentes a 60 mg de Dexlansoprazol de liberación retardada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de la referencia, dado que aunque a la fecha en Colombia no se exigen estudios de bioequivalencia para formas farmacéuticas gastrorresistentes, en este caso es necesaria su presentación en condiciones de ayuno y postprandiales, por cuanto la forma farmacéutica solicitada no se encuentra incluida en normas farmacológicas.

3.2.5 ACETATO DE ABIRATERONA TABLETAS de 250 mg

Expediente : 20116619
Radicado : 2016138306
Fecha : 04/10/2016
Interesado : Dr. Reddy'S Laboratories S.A.S.
Fabricante : Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Acetato de Abiraterona (Micronizada)

Forma farmacéutica: Tableta

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:

- Estudios Farmacéuticos de Bioequivalencia
- Inserto Versión 00 de Septiembre de 2016
- Información para prescribir Versión 00 de Septiembre de 2016

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.

3.2.6 LENALIDOMIDA CÁPSULAS 25 mg

Expediente : 20116744
Radicado : 2016139578
Fecha : 05/10/2016
Interesado : Dr. Reddy'S Laboratories S.A.S.

Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada cápsula contiene 25mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

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:

- Estudios farmacocinéticos (incluyendo estudios in-vivo y estudios in-vitro)
- Inserto v. 00 de Septiembre de 2016
- Información para Prescribir v. 00 de Septiembre 26 de 2016

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.

3.2.7 ABIRATERONA

Expediente : 20117305
 Radicado : 2016145246
 Fecha : 13/10/2016
 Interesado : Procaps S.A.
 Fabricante : BDR Pharmaceuticals Int'l Pvt. Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Acetato de Abiraterona

Forma farmacéutica:

Indicaciones: Abiraterona está indicado para tratamiento del cáncer metastásico de próstata avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración), en combinación con prednisona o prednisolona. O el tratamiento del cáncer metastásico de próstata avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa con un taxano

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formula. Embarazo. Insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh).

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio clínico y 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.2.8 PREGALEX

Expediente : 20033708
 Radicado : 2016138763
 Fecha : 04/10/2016
 Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.

Composición:
 Cada comprimido contiene 150mg de Pregabalina
 Cada comprimido contiene 75mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Comprimido

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos con fin de aprobar la renovación de Registro Sanitario de los productos de la referencia.

Adicionalmente solicita aprobar los estudios de Bioexención para los productos Pregalex comprimidos 150mg y Pregalex comprimidos 75mg, avalados previamente por el ISP de Chile quien lo declaró equivalente terapéutico con el producto Lyrica Cápsulas fabricado por laboratorios Pfizer.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar los siguientes puntos:

En cuanto al estudio in vivo:

- Adjuntar la carta de aprobación del protocolo de investigación por parte de un comité de ética certificado.
- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia.

- Adjuntar las hojas de vida de los investigadores. Recuerde que el equipo investigador debe incluir personal con educación formal en estadística.
- Indicar las razones por las cuales no se realizaron las pruebas de laboratorio a los participantes del estudio una vez éste fue finalizado (folio 833 del pdf). Adicionalmente justificar por qué se indica que no aplica la póliza de aseguramiento de los participantes y el compromiso de confidencialidad (folio 835 del pdf).
- Aclarar las inconsistencias entre lo indicado en el formato de solicitud y en el informe del estudio en relación al número de participantes (en el formato y en resultados se indican 18 participantes y en el título del estudio del folio 954 del pdf se indican 16) y la inconsistencia en la forma farmacéutica del comparador de referencia (formato se indica cápsulas y en el informe se indica tabletas folio 954 y 955 del pdf).
- Indicar el número y tamaño del lote del medicamento sobre el cual se realizó el estudio (medicamento test).
- Adjuntar la validación junto con el protocolo de la misma y el 20% de los cromatogramas en los cuales se indique claramente en cada uno a qué parámetro corresponde. Adicionalmente aclarar por qué no se evaluó la exactitud.
- Adjuntar el 20% de los cromatogramas correspondientes al estudio in vivo.
- Aclarar por qué se allega un estudio con fines de renovación de registro sanitario en la cual la conclusión final es: “no es posible dar concepto alguno sobre la bioequivalencia de los productos analizados”.

En cuanto al estudio in vitro realizado por Laboratorios Andromaco:

- Adjuntar el informe de la validación a los 3 pHs con el 20% de los cromatogramas.
- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el medicamento en estudio (los tres lotes) como para el producto de la referencia.
- Indicar el número y tamaño de los lotes del medicamento sobre el cual se realizó el estudio (medicamento test).

En cuanto al estudio in vitro realizado por Quasfar M&F S.A.:

- Allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.
- Indicar los datos de permeabilidad que demuestren que el producto puede optar a bioexención por el sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

- En la determinación de los perfiles de disolución, indicar por qué se determinó sólo a los 10 y 15 minutos.
- Adjuntar la validación a los 3 pHs, con resultados tabulados y el 20% de los cromatogramas.
- Allegar el 20% de los cromatogramas de los perfiles de disolución.
- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia.
- Indicar el número y tamaño del lote del medicamento sobre el cual se realizó el estudio (medicamento test).
- Allegar el protocolo del estudio in vitro.

3.2.9 PREGALEX 75MG COMPRIMIDOS

Expediente : 20039987
Radicado : 2016138792
Fecha : 04/10/2016
Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 75mg de pregabalina

Forma farmacéutica: Comprimido

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación los siguientes puntos para el producto de la referencia, con el fin de continuar con la aprobación de la renovación de Registro Sanitario:

- Estudio in vivo / in vitro
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016138792

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar los siguientes puntos:

En cuanto al estudio in vivo:

- Adjuntar la carta de aprobación del protocolo de investigación por parte de un comité de ética certificado.
- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia.

- Adjuntar las hojas de vida de los investigadores. Recuerde que el equipo investigador debe incluir personal con educación formal en estadística.
- Indicar las razones por las cuales no se realizaron las pruebas de laboratorio a los participantes del estudio una vez éste fue finalizado (folio 833 del pdf). Adicionalmente justificar por qué se indica que no aplica la póliza de aseguramiento de los participantes y el compromiso de confidencialidad (folio 835 del pdf).
- Aclarar las inconsistencias entre lo indicado en el formato de solicitud y en el informe del estudio en relación al número de participantes (en el formato y en resultados se indican 18 participantes y en el título del estudio del folio 954 del pdf se indican 16) y la inconsistencia en la forma farmacéutica del comparador de referencia (formato se indica cápsulas y en el informe se indica tabletas folio 954 y 955 del pdf).
- Indicar el número y tamaño del lote del medicamento sobre el cual se realizó el estudio (medicamento test).
- Adjuntar la validación junto con el protocolo de la misma y el 20% de los cromatogramas en los cuales se indique claramente en cada uno a qué parámetro corresponde. Adicionalmente aclarar por qué no se evaluó la exactitud.
- Adjuntar el 20% de los cromatogramas correspondientes al estudio in vivo.
- Aclarar por qué se allega un estudio con fines de renovación de registro sanitario en la cual la conclusión final es: “no es posible dar concepto alguno sobre la bioequivalencia de los productos analizados”.

En cuanto al estudio in vitro realizado por Laboratorios Andromaco:

- Adjuntar el informe de la validación a los 3 pHs con el 20% de los cromatogramas.
- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el medicamento en estudio (los tres lotes) como para el producto de la referencia.
- Indicar el número y tamaño de los lotes del medicamento sobre el cual se realizó el estudio (medicamento test).

En cuanto al estudio in vitro realizado por Quasfar M&F S.A.:

- Allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.
- Indicar los datos de permeabilidad que demuestren que el producto puede optar a bioexención por el sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

- En la determinación de los perfiles de disolución, indicar por qué se determinó sólo a los 10 y 15 minutos.
- Adjuntar la validación a los 3 pHs, con resultados tabulados y el 20% de los cromatogramas.
- Allegar el 20% de los cromatogramas de los perfiles de disolución.
- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia.
- Indicar el número y tamaño del lote del medicamento sobre el cual se realizó el estudio (medicamento test).
- Allegar el protocolo del estudio in vitro.

3.2.10 GLUCOPHAGE 850 mg

Expediente : 59502
 Radicado : 2016141715
 Fecha : 07/10/2016
 Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta lacada contiene 850mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta lacada

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución para la adición de proceso de manufactura, del 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 los siguientes puntos:

1. Allegar los datos primarios de los perfiles de disolución a los 3 pHs (1.2, 4.5 y 6.8) junto con el 20% los soportes (determinaciones, espectros de los perfiles).
2. Adjuntar el protocolo de validación y los resultados de la misma a los 3 pHs (1.2, 4.5 y 6.8), con los respectivos soportes (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
3. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto elaborado con el proceso de manufactura actual y para el producto elaborado con el proceso de manufactura propuesto. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.

4. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.2.11 LAMETEC

Expediente : 19963317
Radicado : 2016004700 / 2016138915
Fecha : 29/09/2016
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.
Fabricante : Cipla Limited (Unit I)

Composición: Cada tableta contiene 200mg de Lamotrigina.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños y adultos, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, embarazo y lactancia, daño hepático. La suspensión repentina puede provocar convulsión de rebote, este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas.

Precauciones y advertencias: este producto produce ideas de auto lesión o suicidio, con base en los reportes internacionales. Riesgo de trastorno de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007684 emitido mediante Acta No. 14 de 2016, numeral 3.2.2., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios farmacocinéticos y de bioequivalencia y 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 recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Lametec® lamotrigina 200 mg tabletas,

fabricado por Cipla Limited (Unit I) Raigad/ India, frente al producto de referencia Lamictal de Glaxo.

Por otro lado, la Sala recomienda negar los perfiles de disolución para las concentraciones adicionales ya que no fueron realizados frente a la concentración para la cual se hizo la evaluación in vivo (lamotrigina 200mg de Cipla).

3.2.12 VOLTAREN 150 /DICLOFENACO SODICO 150 MG

Expediente : 19987572
 Radicado : 2016104731
 Fecha : 02/08/2016
 Fecha CRC : 06/10/2016
 Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Diclofenaco Sódico 150mg.

Forma Farmacéutica: Tableta de liberación prolongada.

Indicaciones: Analgésico antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones y Advertencias: 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.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min)
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- En el caso del ácido acetil salicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Registros Sanitarios solicita a la Comisión Revisora conceptuar acerca de los estudios comparativos de disolución, allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar los siguientes puntos:

1. Allegar los perfiles de disolución a pHs 1.2 y 4.5, ya que se allegaron a pHs 5.8, 6.8 y 7.8.
2. Indicar por qué se estableció como último tiempo de muestreo 960 minutos, siendo que este tiempo aún no se ha disuelto mas de 85% a pH 5.8. Adicionalmente indicar por qué se escogieron para el estudio pHs tan cercanos (5.8, 6.8 y 7.8) y no se tuvo en cuenta el pH ácido.
3. Allegar el protocolo y la validación de la metodología analítica a los 3pHs (pHs 1.2, 4.5 y 6.8) para la disolución y el 20% de los soportes.
4. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.2.13 ATEMPERATOR® G 400

Expediente : 20019162
Radicado : 2015116497
Fecha : 04/09/2015
Fecha CRC : 19/09/2016
Interesado : Laboratorios Bago de Colombia S.A.S.

Composición: Valproato de magnesio 400 mg (Sobre por 1g de granulado)

Forma Farmacéutica: Gránulos

Indicaciones: Manejo de la epilepsia del tipo pequeño mal. Profilaxis de episodios de migraña. Tratamiento de la manía aguda y episodios mixtos asociados al trastorno afectivo bipolar.

Contraindicaciones y Advertencias: contraindicaciones, pacientes con hipersensibilidad al producto o cualquiera de sus componentes. Para el manejo de la migraña durante el embarazo y la lactancia (clasificación x). No debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa, con trastornos conocidos

del ciclo de la urea, con porfiria, en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (polg, ej.: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con Polg).

Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, conceptuar si los productos presentados con los radicados 2015116475 y 2015116497, requieren estudios farmacocinéticos de acuerdo a la respuesta dada por el usuario al auto emitido en el estudio del Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que dado que se trata de un producto de estrecho margen terapéutico, el interesado debe presentar un estudio de bioequivalencia in vivo frente al producto de referencia, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016. Por otro lado, no se puede considerar el producto como una solución ya que de acuerdo con la declaración del interesado, uno de los excipientes se encuentra en suspensión.

3.2.14 ATEMPERATOR® G 200

Expediente : 20019163

Radicado : 2015116475

Fecha : 04/09/2015

Fecha CRC : 19/09/2016

Interesado : Laboratorios Bago de Colombia S.A.S.

Composición: Valproato de magnesio 200 mg (SOBRE POR 1g de granulado)

Forma Farmacéutica: Gránulos.

Indicaciones: Manejo de la epilepsia del tipo pequeño mal. Profilaxis de episodios de migraña. Tratamiento de la manía aguda y episodios mixtos asociados al trastorno afectivo bipolar.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad al producto o cualquiera de sus componentes. Para el manejo de la migraña durante el embarazo y la lactancia (clasificación x). No debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa, con trastornos conocidos del ciclo de la urea, con porfiria, en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la dna polimerasa mitocondrial (polg, ej.: síndrome de alpers o Alpers-huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con polg).

Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, conceptuar si los productos presentados con los radicados 2015116475 y 2015116497, requieren estudios farmacocinéticos de acuerdo a la respuesta dada por el usuario al auto emitido en el estudio del Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que dado que se trata de un producto de estrecho margen terapéutico, el interesado debe presentar un estudio de bioequivalencia in vivo frente al producto de referencia, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016. Por otro lado no se puede considerar el producto como una solución ya que de acuerdo con la declaración del interesado, uno de los excipientes se encuentra en suspensión.

3.2.15. GLUICON TABLETAS 5 mg

Expediente : 19913336
 Radicado : 2015123217
 Fecha : 2016/08/04
 Interesado : Bluepharma Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 5 mg de glibenclamida.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Hipoglicemiante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Disfunción hepática, renal o tiroidea severas. No debe ser usada en pacientes diabéticos insulino dependientes. Embarazo. No debe ingerirse bebidas alcohólicas.

El Grupo de Medicamento y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora de estudiar y aprobar los perfiles de disolución en cumplimiento, conforme a los conceptos de las actas 20/1998 (2.5.1), 41/2003 (2.5.5), 01/2004 (2.3.26), 57 de 2009 (2.11.14).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda negar el estudio de la referencia considerando que glibenclamida pertenece al grupo II del Sistema de Clasificación biofarmacéutica, no puede optar a bioexención y los perfiles de disolución presentados son insuficientes (se requiere de un estudio in vivo) y no están diseñados con fines de bioequivalencia (no son comparativos frente al producto

Administrar con cuidado en adultos mayores. El uso continuo y a largo plazo puede aumentar el riesgo de sufrir infarto de miocardio o evento cerebro vascular. Los efectos secundarios pueden minimizarse administrando la dosis mínima durante el menor período de tiempo. Consulte a su médico si la fiebre persiste por más de 3 días o el dolor persiste por más de 5 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Este empaque contiene suficiente medicamento como para causarle daño a un niño. En caso de sobredosis, contacte a su médico o al Centro de Control Toxicológico inmediatamente, incluso si no presenta síntomas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos 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. Especificar la fórmula cuali-cuantitativa del producto en estudio.
2. Aclarar la ventaja de la nueva forma farmacéutica propuesta frente a la formulación de Advil 12 horas, registrada en Canadá.
3. Informar el estado de la solicitud de comercialización ante de la FDA, ya que se informa que el producto fue sometido a evaluación ante dicha agencia sanitaria en 2010 y revisada la base de datos de la FDA no se encontró dentro del listado de productos aprobados.
4. Adjuntar el Certificado de venta libre (CVL) o Certificado de Producto Farmacéutico CPP de un país donde se encuentre comercializado el producto.
5. Indicar el tamaño de los lotes sobre los cuales se realizó cada estudio.
6. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el comparador.
7. Adjuntar la carta de aprobación de los protocolos por parte de un comité de ética certificado.
8. Allegar el soporte que demuestre que los centros en los cuales se desarrollaron los estudios se encuentran certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1 TASIGNA® 150 mg CÁPSULAS TASIGNA® 200 mg CÁPSULAS

Expediente : 20025951 / 19988218
Radicado : 2016131686 / 2016131687
Fecha : 19/09/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene 150mg de nilotinib.
Cada cápsula contiene 200mg de nilotinib.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Tasigna® 150 mg Cápsulas

Tratamiento de leucemia mieloide crónica con cromosoma philadelfia positivo (Imc ph+) en fase crónica recién diagnosticada.

Tasigna® 200 mg Cápsulas

Tratamiento de la fase crónica y acelerada de la leucemia mieloide crónica asociada al cromosoma filadelfia (ph positivo), en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a por lo menos un tratamiento previo que incluya imatinib.

Contraindicaciones:

Tasigna® 150 mg cápsulas

Hipersensibilidad comprobada al Nilotinib o cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- Mielodepresión.
- Prolongación del intervalo qt.
- Muerte súbita.
- Interacciones farmacológicas.
- Efecto de los alimentos.
- Disfunción hepática. Lipasa sérica.
- Gastrectomía total.
- Lactosa.

Tasigna® 200 mg Cápsulas

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad comprobada al nilotinib o cualquiera de los excipientes. Advertencias y precauciones: mielodepresión, prolongación del intervalo QT, muerte súbita, interacciones farmacológicas, efecto de los alimentos, disfunción hepática, lipasa sérica, gastrectomía total, síndrome de lisis tumoral, lactosa.

Precauciones y advertencias: El tratamiento con tasigna se asocia a trombocitopenia, neutrocitopenia y anemia, que generalmente son reversibles y suelen tratarse retirando temporalmente el medicamento o reduciendo la dosis. Se deben realizar hemogramas completos cada dos semanas durante los dos primeros meses y luego una vez por mes o según proceda clínicamente. Se procederá con cautela en los pacientes que presenten o puedan presentar prolongación del intervalo QTC (p.ej., pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia o síndrome de QT largo congénito; pacientes con cardiopatías no controladas o importantes, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa; pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT). Se recomienda realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con tasigna y repetirlo siempre que proceda clínicamente. Antes de administrar tasigna deben corregirse la hipopotasemia y la hipomagnesemia. En ensayos clínicos, se han notificado casos infrecuentes (entre el 0,1 % y el 1 %) de muerte súbita en pacientes que presentaban factores de riesgo cardíaco importantes (incluidas las anomalías de la repolarización ventricular) o que padecían otras enfermedades o recibían otros medicamentos concomitantes (no en el estudio realizado en pacientes con LMC PH+ en fase crónica recién diagnosticada). La tasa estimada de notificación espontánea de casos de muerte súbita es del 0,02 % por años-paciente. En un estudio realizado en pacientes con LMC PH+ recién diagnosticada, así como en los informes publicados desde la comercialización del fármaco, se observaron acontecimientos cardiovasculares (arteriopatía periférica oclusiva, cardiopatía isquémica y acontecimientos cerebrovasculares isquémicos). En el caso de que se observen signos o síntomas agudos de acontecimientos cardiovasculares, es necesario que los pacientes busquen atención médica inmediata. Se debe evaluar el estado cardiovascular de los pacientes y se deben supervisar y tratar activamente los factores de riesgo cardiovascular durante el tratamiento con tasigna, siguiendo las directrices convencionales. Cualquier aumento de peso rápido e inesperado deberá investigarse cuidadosamente. Si aparecen signos de retención hídrica grave durante el tratamiento con nilotinib, será preceptivo evaluar la etiología de ésta para tratar al paciente en consecuencia. Se recomienda la determinación de los lipidogramas antes de iniciar el tratamiento con tasigna, con controles posteriores los meses 3 y 6 después del inicio de la terapia y, luego, al menos una vez al año durante el tratamiento a largo plazo. Si se necesita administrar un inhibidor de la HMG-coa reductasa (es decir, un hipolipidemiante), consulte el apartado interacciones antes de iniciar dicho tratamiento, pues algunos inhibidores de la hmg-coa reductasa son metabolizados a través del cyp3a4. Se recomienda evaluar las cifras de glucosa antes de iniciar el tratamiento con tasigna y, luego, supervisarlas con controles

durante el tratamiento. Si los resultados de las pruebas indican que es necesario instaurar un tratamiento, el médico deberá atenerse a los estándares locales de práctica clínica y a las directrices terapéuticas. Tasigna no debe tomarse junto con alimentos. Debe evitarse el consumo de jugo de pomelo y de otros alimentos que inhiben el cyp3a4. Se tendrá cautela en los pacientes con disfunción hepática. Se tendrá precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis. Es necesario interrumpir el tratamiento en caso de elevaciones de las cifras de lipasa acompañadas de síntomas abdominales. La biodisponibilidad del nilotinib puede disminuir en pacientes con gastrectomía total. Debido a la posible aparición de un síndrome de lisis tumoral se aconseja la corrección de toda deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de las concentraciones elevadas de ácido úrico antes de instaurar la administración de tasigna. No se recomienda su uso en pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o absorción deficiente de glucosa-galactosa.

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 grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión No. Ref. 2016-PSB/GLC-0824-s, de fecha de Distribución 15 de Julio de 2016.
- Declaración sucinta versión No. Ref.: Ref. 2016-PSB/GLC-0824-s, de fecha de Distribución 15 de Julio de 2016

Nuevo grupo etario:

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

La dosis recomendada de Tasigna es de 300 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuar mientras resulte beneficioso para el paciente.

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM 4.5)

Cabe la posibilidad de retirar el tratamiento en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido 300 mg de Tasigna dos veces al día durante por lo menos 3 años si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante un año como mínimo inmediatamente antes de retirar la terapia. La retirada de Tasigna debe emprenderla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC

Los pacientes aptos para la retirada del tratamiento con Tasigna deben ser objeto de una monitorización de la concentración de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante un año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más.

Los pacientes que dejen de presentar una respuesta molecular importante deben reanudar el tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con Tasigna debe reanudarse a la dosis de 300 mg dos veces al día o a una dosis menor de 400 mg una vez al día si el paciente fue objeto de una reducción de la dosis antes de retirar la terapia. Los pacientes que reanuden la terapia con Tasigna deben ser objeto de una monitorización mensual de la concentración de transcritos BCR-ABL hasta que se restablezca la respuesta molecular importante.

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes por lo menos a un tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib

La dosis recomendada de Tasigna es de 400 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuar mientras resulte beneficioso para el paciente.

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM 4.5) con Tasigna después de la terapia previa con imatinib

Cabe la posibilidad de retirar el tratamiento en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido Tasigna durante por lo menos 3 años si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante un año como mínimo inmediatamente antes de retirar la terapia. La retirada de Tasigna debe emprenderla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.

Los pacientes aptos para la retirada del tratamiento con Tasigna deben ser objeto de una monitorización de la concentración de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante un año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más.

Los pacientes con pérdida confirmada de la RM4.0 (dos determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida) o con pérdida de la respuesta molecular importante (RMI) deben reanudar el tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con Tasigna debe reanudarse con una dosis de 300 mg o 400 mg dos veces al día. Los pacientes que reanuden la terapia con Tasigna deben ser objeto de una monitorización mensual de la concentración de transcritos BCR-ABL hasta que se restablezca la respuesta molecular importante o la RM 4.0 anterior.

Nuevas indicaciones:

Tasigna 150mg Cápsulas Duras:

- Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica recién diagnosticada. Los pacientes que han recibido tratamiento con Tasigna durante por lo menos 3 años y han logrado una respuesta molecular profunda y sostenida pueden ser elegibles para la retirada del tratamiento.

Tasigna 200mg Cápsulas Duras:

- Tratamiento de la LMC Ph+ en fase crónica o acelerada en pacientes adultos que son resistentes o intolerantes por lo menos a un tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib. Los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que después de haber recibido un tratamiento previo con imatinib pasaron a recibir Tasigna durante por lo menos 3 años y lograron una respuesta molecular profunda y sostenida pueden ser elegibles para la retirada del tratamiento.

Nuevas precauciones y advertencias:

Mielodepresión

El tratamiento con Tasigna se asocia a menudo con trombocitopenia, neutropenia y anemia (de grado 3 o 4 según los Criterios Comunes de Toxicidad del National Cancer Institute de los Estados Unidos), que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con leucemia mielógena crónica resistentes o intolerantes al imatinib y, en particular, en aquellos con leucemia mielógena crónica en fase acelerada. Durante los dos primeros meses se deberá realizar un hemograma completo cada 2 semanas y, luego, una vez por mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. En general, la mielodepresión fue reversible y respondió bien a la interrupción temporal de Tasigna o a la reducción de la dosis.

Prolongación del intervalo QT

Los datos in vitro indican que el nilotinib puede prolongar la repolarización ventricular cardíaca (el intervalo QT).

En el estudio de fase III que se realizó en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado («cronopromediado» significa que es el promedio de todos los valores de QTcF medidos en un período de tiempo) en el estado estacionario fue de 6 ms en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día. Con la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día ningún paciente presentó un QTcF absoluto superior a 480 ms ni se observaron episodios de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

En el estudio de fase II que se realizó en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes al imatinib y tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado estacionario fue de 5 ms en los pacientes con LMC en fase crónica y de 8 ms

en los pacientes con LMC en fase acelerada. En 4 pacientes (<1%) se observó un QTcF superior a 500 ms.

En un estudio realizado en voluntarios sanos con exposiciones comparables a las de los pacientes, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado fue de 7 ms ($IC \pm 4$ ms) tras restar los resultados registrados con el placebo. Ningún paciente presentó un intervalo QTcF superior a 450 ms. Además, tampoco se observaron arritmias que revistiesen importancia clínica durante la realización del ensayo. En particular, no se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos.

Puede producirse una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT cuando Tasigna se administra inadecuadamente con alimentos o con inhibidores potentes de la CYP3A4 o con medicamentos que se sabe que pueden prolongar dicho intervalo; por consiguiente, debe evitarse la administración simultánea con Tasigna.

La presencia de hipopotasemia o hipomagnesemia puede aumentar las probabilidades de que los pacientes padezcan prolongaciones del intervalo QT.

Tasigna debe utilizarse con cuidado en los pacientes que presenten una prolongación del intervalo QTc o corran un riesgo importante de presentarla, como son aquellos:

- Con síndrome de intervalo QT largo;
- Con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Muerte súbita

En los ensayos clínicos, se han notificado casos infrecuentes de muerte súbita (del 0,1% al 1%) en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes al imatinib que estaban recibiendo Tasigna y tenían antecedentes personales de cardiopatía o factores de riesgo cardíaco importantes. Con frecuencia esos pacientes padecían otras enfermedades, además de la neoplasia maligna de fondo, o estaban recibiendo tratamiento con otros fármacos. Puede que las anomalías de la repolarización ventricular hayan sido factores contribuyentes. Según la exposición desde la comercialización (medida en años-paciente), la tasa estimada de notificación espontánea de muerte súbita es del 0,02% por año-paciente. En el estudio de fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada no hubo casos de muerte súbita.

Eventos cardiovasculares

Se han notificado eventos cardiovasculares tanto en un ensayo aleatorizado de fase III con nilotinib en pacientes recién diagnosticados de LMC como durante la comercialización del producto. En dicho ensayo clínico, con una mediana de tiempo de tratamiento de 60,5 meses los eventos cardiovasculares de grado 3 o 4 registrados comprendían arteriopatía periférica oclusiva (el 1,4% y el 1,1%, respectivamente, con 300

y 400 mg dos veces al día), cardiopatía isquémica (el 2,2% y el 6,1%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día) y eventos cerebrovasculares isquémicos (el 1,1% y el 2,2%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día). Se indicará a los pacientes que si presentan signos o síntomas agudos de eventos cardiovasculares, deben solicitar atención médica de inmediato. Durante el tratamiento con Tasigna es preciso evaluar el estado cardiovascular de los pacientes y vigilar y tratar activamente los factores de riesgo cardiovascular de conformidad con las directrices de referencia.

Retención de líquido

En un estudio de fase III realizado en pacientes recién diagnosticados de LMC hubo casos infrecuentes (entre el 0,1% y el 1%) de formas severas de retención de líquido que guardaban relación con el fármaco, como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico. En las comunicaciones recibidas desde la comercialización del producto se mencionan eventos similares. Todo aumento rápido e inesperado del peso corporal deberá investigarse cuidadosamente. Si durante el tratamiento con nilotinib aparecen signos de retención de líquido severa, se evaluará la causa y se tratará al paciente en consecuencia.

Reactivación de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL. Algunos casos relacionados con fármacos de la clase de los inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL evolucionaron hacia una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que requirió un trasplante de hígado o tuvo un desenlace mortal.

Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con nilotinib. Los pacientes que en la actualidad estén recibiendo un tratamiento con nilotinib deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis B a fin de identificar los portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en hepatopatías y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis B que necesiten tratamiento con nilotinib deben ser monitorizados de cerca en busca de signos o síntomas de infección activa por el virus de la hepatitis B durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado.

Monitorización especial de los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida.

Requisitos para la retirada del tratamiento

En los pacientes aptos en quienes se ha podido confirmar que expresan los típicos transcritos BCR-ABL, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2, puede considerarse la posibilidad de retirar el tratamiento. Es necesario que los pacientes expresen los transcritos típicos BCR-ABL para que se pueda cuantificar el nivel de expresión de la oncoproteína BCR-ABL, evaluar el grado de respuesta molecular y determinar la posible pérdida de la remisión molecular después de la retirada del tratamiento con Tassigna.

Monitorización de los pacientes que han suspendido la terapia

La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL en los pacientes aptos para la retirada del tratamiento se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta con una sensibilidad de por lo menos una RM4.5. Es necesario determinar las concentraciones de transcritos BCR-ABL antes y durante el período de retirada de la terapia.

La pérdida de la respuesta molecular importante (RMI) o la pérdida confirmada de la RM4.0 (dos determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida) desencadenará la reanudación del tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. Se requiere una monitorización frecuente de las concentraciones de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) para detectar la posible pérdida de la remisión.

Pruebas de laboratorio y vigilancia

Lípidos sanguíneos

En un estudio de fase III llevado a cabo en pacientes con LMC recién diagnosticada, el 1,1% de los pacientes tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día tenían elevaciones de grado 3 o 4 del colesterol total; sin embargo, no se observaron elevaciones de grado 3 o 4 en el grupo que recibió la dosis de 300 mg dos veces al día. Se recomienda determinar el lipidograma antes de iniciar el tratamiento con Tassigna, y evaluarlo de nuevo a los 3 y a los 6 meses de iniciar este, y luego al menos una vez por año durante el tratamiento prolongado. Si es necesario administrar un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa (es decir, un hipolipemiente), consulte el apartado interacciones antes de iniciar este tratamiento, pues algunos inhibidores de la HMG-CoA-reductasa se metabolizan por la vía de la CYP3A4.

Glucemia

En un estudio de fase III en pacientes con LMC recién diagnosticada, el porcentaje de ellos que presentó un aumento de la glucemia de grado 3 o 4 fue del 6,9% entre los tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día y del 7,2% entre los tratados con 300 mg de nilotinib dos veces al día. Se recomienda evaluar la glucemia antes de iniciar el tratamiento con Tassigna y vigilarla a lo largo del tratamiento según esté indicado desde el punto de vista clínico (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Si los

resultados de los análisis indican que es necesario instaurar un tratamiento, el médico deberá atenerse a las normas de práctica clínica y las directrices terapéuticas locales.

Interacciones

No se debe administrar Tasigna con inhibidores potentes de la CYP3A4 ni con fármacos capaces de prolongar el intervalo QT, como los antiarrítmicos. Si fuera necesario administrar alguno de esos fármacos, se recomienda interrumpir antes el tratamiento con Tasigna, siempre que sea posible. Si no fuera posible interrumpir temporalmente dicho tratamiento, está indicado vigilar estrechamente al paciente por si se prolonga el intervalo QT.

La coadministración de Tasigna con inductores potentes de la CYP3A4 probablemente reduzca la exposición al nilotinib en grado clínicamente significativo. Por lo tanto, en los pacientes tratados con Tasigna debe optarse por la utilización simultánea de otros agentes terapéuticos con menor capacidad inductora de la CYP3A4.

Efecto de los alimentos

Los alimentos aumentan la biodisponibilidad del nilotinib. Tasigna no debe administrarse con alimentos y debe tomarse 2 horas después de la ingestión de los mismos. No se deben tomar alimentos hasta que pase por lo menos una hora después de cada dosis. Debe evitarse siempre el consumo de jugo de pomelo (toronja) y de otros alimentos que inhiben la CYP3A4.

Disfunción hepática

La disfunción hepática ejerce un efecto limitado sobre la farmacocinética del nilotinib. En sujetos con disfunción hepática leve, moderada o severa, la administración de dosis únicas de nilotinib produjo, respectivamente, aumentos del 35%, el 35% y el 19% del área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) en comparación con un grupo de sujetos cuya función hepática era normal. La $C_{máx}$ prevista del nilotinib en el estado estacionario aumentó un 29%, un 18% y un 22%, respectivamente. En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con cifras de ALT o AST que fueran más de 2,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores (o más de 5 veces mayores, si se debían a la enfermedad), o con cifras de bilirrubina total que fueran más de 1,5 veces mayores que dicho límite. El nilotinib se metaboliza fundamentalmente en el hígado. Se recomienda cautela en los pacientes con disfunción hepática.

Lipasa sérica

Se han observado elevaciones de la lipasa sérica. Se recomienda cautela en los pacientes con antecedentes de pancreatitis. Si el aumento de la lipasa se acompaña de síntomas abdominales, es preciso interrumpir la administración del nilotinib y tomar las medidas diagnósticas pertinentes para descartar una pancreatitis.

Gastrectomía total

La biodisponibilidad del nilotinib puede disminuir en los pacientes que han sido sometidos a una gastrectomía total, los cuales deben ser objeto de un seguimiento más frecuente.

Síndrome de lisis tumoral

Se han descrito casos de síndrome de lisis tumoral en pacientes tratados con Tasigna. El apartado posología y administración contiene recomendaciones para vigilar la aparición de este trastorno.

Lactosa

Las cápsulas de Tasigna contienen lactosa, de modo que no se recomienda su uso en pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o malabsorción de glucosa y galactosa.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico del nilotinib que se describe a continuación se basa en datos de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que participaron en un ensayo aleatorizado de fase III comparativo con tratamiento activo y sin enmascaramiento, y de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes, que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas. También se suministran los datos toxicológicos de dos estudios de retirada del tratamiento con Tasigna y de un estudio de fase III en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que no respondían satisfactoriamente al imatinib.

En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

Los datos presentados a continuación reflejan la exposición a Tasigna en un estudio aleatorizado de fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada a los que se les administró la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día (n = 279). La duración mediana del tratamiento fue de 60,5 meses (intervalo de valores: 0,1 a 70,8 meses).

Las reacciones adversas no hemáticas clasificadas como muy frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: exantema, prurito, cefalea, náuseas, cansancio, alopecia, mialgias y dolor en la parte alta del abdomen. La mayoría de esas reacciones adversas fueron de grado leve o moderado (grado 1 o 2). Con menor frecuencia ($< 10\%$ y $\geq 5\%$) se observaron estreñimiento, diarrea, piel seca, espasmos musculares, artralgias, dolor abdominal, edema periférico, vómitos y astenia; todas ellas eran de grado leve o moderado, se pudieron tratar y en general no obligaron a reducir la dosis. Hubo derrames pleurales y derrames pericárdicos en el 2% y $< 1\%$, respectivamente, de los pacientes que recibieron 300 mg de Tasigna dos veces al día, y ello con independencia de la relación causal. Se notificaron hemorragias gastrointestinales en el 3% de estos pacientes, y ello con independencia de la relación causal.

La variación, con respecto al inicio, del intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado estacionario fue de 6 ms con la dosis recomendada de 300 mg de nilotinib dos veces al día. En el grupo tratado con 400 mg de nilotinib dos veces al día y en el tratado con 400 mg de imatinib una vez al día, dicha variación fue, respectivamente, de 6 ms y 3 ms. En los grupos tratados con Tassigna no hubo ningún paciente que presentara un intervalo QTcF absoluto superior a 500 ms durante el tratamiento y tampoco se observaron episodios de taquicardia helicoidal. En 5 pacientes (uno del grupo tratado con 300 mg dos veces al día y cuatro del grupo tratado con 400 mg dos veces al día) se observaron aumentos del intervalo QTcF superiores a 60 ms con respecto a los valores iniciales durante el tratamiento con Tassigna.

En ninguno de los grupos terapéuticos hubo pacientes que presentaran una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 45% durante el tratamiento. Tampoco se observó ningún caso en el que la FEVI descendiera un 15% o más con respecto al valor inicial.

No se han notificado casos de muerte súbita en ninguno de los grupos terapéuticos. Entre las reacciones adversas hemáticas que afectaron al grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día figuraba la mielodepresión, con trombocitopenia (18%), neutropenia (15%) y anemia (8%). Las reacciones adversas bioquímicas fueron: aumento de la alanina-transaminasa (24%), hiperbilirrubinemia (16%), aumento de la aspartato-transaminasa (12%), aumento de la lipasa (11%), aumento de la bilirrubina sanguínea (10%), hiperglucemia (4%), hipercolesterolemia (3%) e hipertrigliceridemia (<1%). Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 figuran en la Tabla 3.

En el 10% de los pacientes hubo que retirar el tratamiento debido a reacciones adversas. En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes. Los datos que se indican a continuación reflejan la exposición a Tassigna en 458 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica (n = 321) o acelerada (n = 137) resistentes o intolerantes al menos a un tratamiento anterior, incluido el tratamiento con imatinib, que participaron en un estudio multicéntrico y sin enmascaramiento en el que recibieron la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día.

Las reacciones adversas no hemáticas clasificadas como muy frecuentes ($\geq 10\%$ en la población conjunta de pacientes con LMC en fase crónica o acelerada) fueron: exantema, prurito, náuseas, cansancio, cefalea, estreñimiento, diarrea, vómitos y mialgias, casi siempre de grado leve o moderado. Se observaron con menor frecuencia alopecia, espasmos musculares, disminución del apetito, artralgias, dolor óseo, dolor abdominal, edema periférico y astenia (<10% y $\geq 5\%$), y fueron de grado leve o moderado (grado 1 o 2).

En menos del 1% de los pacientes tratados con Tassigna se produjeron derrames pleurales y pericárdicos, así como complicaciones relacionadas con la retención de

líquido. Menos del 1% de los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca. Se notificaron hemorragias gastrointestinales y del sistema nervioso central en el 1% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente.

En este estudio se registraron intervalos QTcF superiores a 500 ms en 4 pacientes (<1%). No se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos. Las reacciones adversas hemáticas comprenden la mielodepresión, con trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) y anemia (14%). Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 figuran en la Tabla 3.

En el 16% de los pacientes en fase crónica y en el 10% de los pacientes en fase acelerada hubo que retirar el tratamiento debido a reacciones adversas.

En un segundo estudio de fase III sin enmascaramiento que se llevó a cabo en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, la mediana de la duración de la exposición fue de 23,6 meses (duración mínima de 0,2 meses, máxima de 24,6 meses).

Las reacciones adversas no hemáticas más frecuentes ($\geq 10\%$) consistieron en cefalea, náuseas, cansancio, mialgia y espasmos musculares. Los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo más frecuentes fueron exantema (28%) y prurito (24%). Casi todas estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Se observaron con una menor frecuencia ($\geq 5\%$ y $< 10\%$) estreñimiento, piel seca, dolor de extremidades, dolor en la parte superior del abdomen, alopecia, dolor abdominal, artralgia, diarrea, astenia, insomnio, foliculitis, vómito, disminución del apetito y pérdida de peso. Estas últimas reacciones fueron de intensidad leve a moderada, pudieron tratarse y generalmente no obligaron a reducir la dosis. El 14% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. No se observaron valores del intervalo QTc superiores a 500 ms en los pacientes tratados con el nilotinib.

Las reacciones adversas de grados 3 o 4 consistieron en neutrocitopenia (2%), anemia (1%), lipasa elevada (10%), ALT elevada (4%), hipofosfatemia (12%) y bilirrubina total elevada (5%).

En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que no han logrado una respuesta molecular igual o superior a una reducción de 4,5 en escala logarítmica con un tratamiento con imatinib

Los datos que se indican a continuación proceden de un estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento en el que pacientes adultos de ambos sexos con LMC Ph+ en fase crónica que habían recibido imatinib durante dos años fueron expuestos a Tasigna (400 mg una vez al día) o al imatinib (400 o 600 mg una vez al día) durante 48 meses. Los pacientes aleatorizados al grupo del imatinib recibieron la misma dosis de imatinib que estaban recibiendo antes de la aleatorización. La duración mediana de la exposición fue

de 47,2 meses en el grupo de Tasigna y de 37,0 y 26,7 meses en las cohortes que recibieron 400 o 600 mg de imatinib, respectivamente.

Las reacciones adversas referidas por al menos el 20% de los pacientes del grupo de Tasigna y con mayor frecuencia que en el grupo del imatinib fueron cefalea, exantema y prurito. Una mayor proporción de pacientes en el grupo de Tasigna que en el del imatinib refirieron eventos adversos que exigieron la retirada del tratamiento y eventos adversos que requirieron interrupciones o ajustes posológicos. Después del tratamiento con Tasigna se notificaron con frecuencia aumentos de la bilirrubina y las transaminasas.

Hasta la fecha de cierre de la base de datos de 48 meses se habían registrado tres muertes durante el tratamiento (dos en el grupo de Tasigna y una en el del imatinib). Otros tres pacientes murieron más de 28 días después de la retirada del tratamiento de estudio (uno en el grupo de Tasigna y dos en el del imatinib).

Al día 8 del tratamiento con Tasigna se observaron intervalos QTc >450 ms en 4 pacientes. No hubo pacientes con intervalos QTc >480 ms. Se registraron aumentos >30 ms en el intervalo QTc con respecto al inicio en 8 pacientes (7,9%). Ningún paciente del grupo de Tasigna tuvo prolongaciones del QTc >60 ms.

Reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas no hemáticas (excluidas las anomalías analíticas) que se notificaron, como mínimo, en un 5% de los pacientes tratados con Tasigna en los estudios clínicos que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas. Están clasificadas según su frecuencia y las más frecuentes figuran en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia se citan por orden decreciente de gravedad. Además, la asignación de cada reacción adversa a una categoría de frecuencia se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$) o frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). La frecuencia se basa en la más elevada que se haya registrado en cualquier grupo tratado con Tasigna en ambos estudios, usando porcentajes con una precisión de un decimal.

Datos adicionales procedentes de los ensayos clínicos

Las reacciones adversas que se enumeran en este apartado se notificaron con una frecuencia inferior al 5% en los pacientes de los ensayos clínicos de Tasigna (que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas) que recibieron las dosis recomendadas (frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; infrecuentes: $> 1/1000$ a $< 1/100$; los eventos aislados se consideran de «frecuencia desconocida»). En el caso de las anomalías analíticas, se incluyen también los eventos muy frecuentes ($\geq 1/10$) que no figuran en la Tabla 2. Estas reacciones adversas, que se han incluido según su importancia clínica y se han clasificado por orden decreciente de gravedad en cada categoría, proceden de dos ensayos clínicos: 1) Análisis realizado al cabo de 60 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada y 2) Análisis realizado al

cabo de 24 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: foliculitis, infección de las vías respiratorias altas (incluye faringitis, rinofaringitis, rinitis). Infrecuentes: neumonía, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección por el virus del herpes, candidiasis (incluye candidiasis oral), gastroenteritis. De frecuencia desconocida: septicemia, absceso subcutáneo, absceso anal, forúnculo, tiña del pie, reactivación de la hepatitis B.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

Frecuentes: papiloma cutáneo. De frecuencia desconocida: papiloma oral, paraproteinemia.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Frecuentes: leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfocitopenia. De frecuencia desconocida: trombocitopenia, leucocitosis.

Trastornos del sistema inmunitario

De frecuencia desconocida: hipersensibilidad.

Trastornos endocrinos

Infrecuentes: hipertiroidismo, hipotiroidismo. De frecuencia desconocida: hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuente: hipofosfatemia (incluye disminución del fósforo sanguíneo). Frecuentes: desequilibrio electrolítico (incluye hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia. Infrecuentes: gota, deshidratación, aumento del apetito, dislipidemia. De frecuencia desconocida: hiperuricemia, hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, insomnio, ansiedad. De frecuencia desconocida: desorientación, estado confusional, amnesia, disforia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesias.

Infrecuentes: hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular isquémico, accidente isquémico transitorio, infarto cerebral, migraña (jaqueca), pérdida de conciencia (incluye el síncope), temblor, trastorno de la atención, hiperestesia. De frecuencia desconocida: accidente cerebrovascular, estenosis de la arteria basilar, edema cerebral, neuritis óptica, letargia, disestesia, síndrome de las piernas inquietas.

Trastornos oculares

Frecuentes: hemorragia ocular, edema periorbitario, prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluye xeroftalmia). Infrecuentes: disfunción visual, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, fotopsias, hiperemia (escleral,

conjuntival, ocular), irritación ocular, hemorragia conjuntival. De frecuencia desconocida: papiledema, diplopía, fotofobia, hinchazón ocular, blefaritis, dolor ocular, coriorretinopatía, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular.

Trastornos del oído y el laberinto

Frecuentes: vértigo. De frecuencia desconocida: deficiencia auditiva, dolor de oído, acúfenos.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: angina de pecho, arritmia (incluye bloqueo auriculoventricular, aleteo cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), palpitaciones, prolongación del intervalo electrocardiográfico QT. Infrecuentes: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, coronariopatía, soplo cardíaco, derrame pericárdico, cianosis. De frecuencia desconocida: disfunción ventricular, pericarditis, disminución de la fracción de expulsión.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipertensión arterial, crisis vasomotoras. Infrecuentes: crisis hipertensiva, arteriopatía oclusiva periférica, claudicación intermitente, estenosis arterial en extremidades, hematoma, arteriosclerosis. De frecuencia desconocida: choque hemorrágico, hipotensión arterial, trombosis, estenosis arterial periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuentes: disnea, disnea de esfuerzo, epistaxis, tos, disfonía. Infrecuentes: edema pulmonar, derrame pleural, neumopatía intersticial, dolor pleurítico, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de la garganta. De frecuencia desconocida: hipertensión pulmonar, sibilancias, dolor bucofaríngeo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, dispepsia, disgeusia, flatulencia. Infrecuentes: hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras bucales, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, xerostomía, gastritis, sensibilidad dental. De frecuencia desconocida: úlcera gastrointestinal perforada, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerosa, subíleo, enterocolitis, hemorroides, hernia de hiato, rectorragia, gingivitis.

Trastornos hepato biliares

Muy frecuentes: hiperbilirrubinemia (incluye aumento de la bilirrubinemia). Frecuentes: alteración de la función hepática. Infrecuentes: hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia. De frecuencia desconocida: colestasis, hepatomegalia.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Frecuentes: sudores nocturnos, eccema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluye la alérgica, la exfoliativa y la acneiforme). Infrecuentes: exantema exfoliativo, erupción medicamentosa, dolor cutáneo, equimosis, tumefacción facial. De frecuencia desconocida: psoriasis, eritema multiforme, eritema nudoso, úlcera cutánea, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, petequias, fotosensibilidad, ampolla, quiste cutáneo, hiperplasia sebácea, atrofia cutánea, cambio de color de la piel, exfoliación cutánea, hiperpigmentación cutánea, hipertrofia cutánea, hiperqueratosis.

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor en fosa lumbar, debilidad muscular. Infrecuentes: rigidez osteomuscular, hinchazón articular. De frecuencia desconocida: artritis.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: polaquiuria. Infrecuentes: disuria, micción imperiosa, nicturia. De frecuencia desconocida: insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia.

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas

Infrecuentes: mastodinia, ginecomastia, disfunción eréctil. De frecuencia desconocida: induración mamaria, menorragia, tumefacción del pezón.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Frecuentes: pirexia, dolor torácico (incluye dolor torácico no cardíaco), dolor, malestar torácico, malestar. Infrecuentes: edema facial, edema de estasis, enfermedad seudogripal, escalofríos, sensación de cambio de temperatura corporal (incluye sensación de calor, sensación de frío). De frecuencia desconocida: edema localizado.

Pruebas complementarias

Muy frecuentes: aumento de la alanina-transaminasa, aumento de la aspartato-transaminasa, aumento de la lipasa, aumento del colesterol lipoproteínico (incluye el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y el de las lipoproteínas de alta densidad), aumento del colesterol total, aumento de los triglicéridos sanguíneos. Frecuentes: disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea, aumento de la γ -glutamyltransferasa, aumento de la creatina-cinasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la insulina sanguínea, pérdida de peso, aumento de peso, disminución de las globulinas. Infrecuentes: aumento de la lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la urea sanguínea. De frecuencia desconocida: aumento de la troponina, aumento de la bilirrubina no conjugada sanguínea, disminución de la insulina sanguínea, disminución del péptido C de la insulina, aumento de la hormona paratiroidea sanguínea.

Anomalías analíticas

En la Tabla 3 se presentan las anomalías clínicamente importantes o severas de los valores de laboratorio hematológicos o bioquímicos habituales.

Retirada del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida

Tras la retirada del tratamiento con Tasigna en el marco del intento de remisión exenta de tratamiento (RET) los pacientes pueden presentar síntomas osteomusculares con mayor frecuencia que antes de retirar el tratamiento, por ejemplo, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia, dolor óseo, dolor raquídeo o dolor osteomuscular.

En un estudio clínico de fase II en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada (N=190), se notificaron síntomas osteomusculares en el 24,7% de los pacientes durante el año consecutivo a la retirada de Tasigna y en el 16,3% de los pacientes durante el año previo a la retirada.

En otro estudio clínico de fase II en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que recibieron Tasigna después de un tratamiento con imatinib (N=126), se notificaron síntomas osteomusculares en el 42,1% de los pacientes durante el año consecutivo a la retirada de Tasigna y en el 14,3% de los pacientes durante el año previo a la retirada.

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas siguientes se han descrito desde la comercialización de Tasigna. Proceden de comunicaciones espontáneas de casos, de casos publicados en la literatura específica, de programas de acceso ampliado y de ensayos clínicos distintos de los realizados con miras al registro mundial del producto. Dado que se han notificado de forma voluntaria en una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al nilotinib (por eso se consideran «de frecuencia desconocida»). De frecuencia desconocida: síndrome de lisis tumoral.

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

- **Modificación de grupo etario.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión No. Ref. 2016-PSB/GLC-0824-s, de fecha de Distribución 15 de Julio de 2016.**

- Declaración sucinta versión No. Ref.: Ref. 2016-PSB/GLC-0824-s, de fecha de Distribución 15 de Julio de 2016

Nuevo grupo etario:

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

La dosis recomendada de Tasigna es de 300 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuar mientras resulte beneficioso para el paciente.

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM 4.5)

Cabe la posibilidad de retirar el tratamiento en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido 300 mg de Tasigna dos veces al día durante por lo menos 3 años si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante un año como mínimo inmediatamente antes de retirar la terapia. La retirada de Tasigna debe emprenderla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC

Los pacientes aptos para la retirada del tratamiento con Tasigna deben ser objeto de una monitorización de la concentración de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante un año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más.

Los pacientes que dejen de presentar una respuesta molecular importante deben reanudar el tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con Tasigna debe reanudarse a la dosis de 300 mg dos veces al día o a una dosis menor de 400 mg una vez al día si el paciente fue objeto de una reducción de la dosis antes de retirar la terapia. Los pacientes que reanuden la terapia con Tasigna deben ser objeto de una monitorización mensual de la concentración de transcritos BCR-ABL hasta que se restablezca la respuesta molecular importante.

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes por lo menos a un tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib

La dosis recomendada de Tasigna es de 400 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuar mientras resulte beneficioso para el paciente.

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM 4.5) con Tasigna después de la terapia previa con imatinib

Cabe la posibilidad de retirar el tratamiento en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido Tasigna durante por lo menos 3 años si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante un año como mínimo inmediatamente antes de retirar la terapia. La retirada de Tasigna debe emprenderla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.

Los pacientes aptos para la retirada del tratamiento con Tasigna deben ser objeto de una monitorización de la concentración de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante un año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más.

Los pacientes con pérdida confirmada de la RM4.0 (dos determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida) o con pérdida de la respuesta molecular importante (RMI) deben reanudar el tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con Tasigna debe reanudarse con una dosis de 300 mg o 400 mg dos veces al día. Los pacientes que reanuden la terapia con Tasigna deben ser objeto de una monitorización mensual de la concentración de transcritos BCR-ABL hasta que se restablezca la respuesta molecular importante o la RM 4.0 anterior.

Nuevas indicaciones:

Tasigna 150mg Cápsulas Duras:

- **Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica recién diagnosticada. Los pacientes que han recibido tratamiento con Tasigna durante por lo menos 3 años y han logrado una respuesta molecular profunda y sostenida pueden ser elegibles para la retirada del tratamiento.**

Tasigna 200mg Cápsulas Duras:

- **Tratamiento de la LMC Ph+ en fase crónica o acelerada en pacientes adultos que son resistentes o intolerantes por lo menos a un tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib. Los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que después de haber recibido un tratamiento previo con imatinib pasaron a recibir Tasigna durante por lo menos 3 años y lograron una respuesta molecular profunda y sostenida pueden ser elegibles para la retirada del tratamiento.**

Nuevas precauciones y advertencias:

Mielodepresión

El tratamiento con Tasigna se asocia a menudo con trombocitopenia, neutropenia y anemia (de grado 3 o 4 según los Criterios Comunes de Toxicidad del National Cancer Institute de los Estados Unidos), que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con leucemia mielógena crónica resistentes o intolerantes al imatinib y, en particular, en aquellos con leucemia mielógena crónica en fase acelerada. Durante los dos primeros meses se deberá realizar un hemograma completo cada 2 semanas y, luego, una vez por mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. En general, la mielodepresión fue reversible y respondió bien a la interrupción temporal de Tasigna o a la reducción de la dosis.

Prolongación del intervalo QT

Los datos in vitro indican que el nilotinib puede prolongar la repolarización ventricular cardíaca (el intervalo QT).

En el estudio de fase III que se realizó en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado («cronopromediado» significa que es el promedio de todos los valores de QTcF medidos en un período de tiempo) en el estado estacionario fue de 6 ms en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día. Con la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día ningún paciente presentó un QTcF absoluto superior a 480 ms ni se observaron episodios de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

En el estudio de fase II que se realizó en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes al imatinib y tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado estacionario fue de 5 ms en los pacientes con LMC en fase crónica y de 8 ms en los pacientes con LMC en fase acelerada. En 4 pacientes (<1%) se observó un QTcF superior a 500 ms.

En un estudio realizado en voluntarios sanos con exposiciones comparables a las de los pacientes, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado fue de 7 ms ($IC \pm 4$ ms) tras restar los resultados registrados con el placebo. Ningún paciente presentó un intervalo QTcF superior a 450 ms. Además, tampoco se observaron arritmias que revistiesen importancia clínica durante la realización del ensayo. En particular, no se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos.

Puede producirse una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT cuando Tasigna se administra inadecuadamente con alimentos o con inhibidores potentes de la CYP3A4 o con medicamentos que se sabe que pueden prolongar

dicho intervalo; por consiguiente, debe evitarse la administración simultánea con Tasigna.

La presencia de hipopotasemia o hipomagnesemia puede aumentar las probabilidades de que los pacientes padezcan prolongaciones del intervalo QT.

Tasigna debe utilizarse con cuidado en los pacientes que presenten una prolongación del intervalo QTc o corran un riesgo importante de presentarla, como son aquellos:

- Con síndrome de intervalo QT largo;
- Con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Muerte súbita

En los ensayos clínicos, se han notificado casos infrecuentes de muerte súbita (del 0,1% al 1%) en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes al imatinib que estaban recibiendo Tasigna y tenían antecedentes personales de cardiopatía o factores de riesgo cardíaco importantes. Con frecuencia esos pacientes padecían otras enfermedades, además de la neoplasia maligna de fondo, o estaban recibiendo tratamiento con otros fármacos. Puede que las anomalías de la repolarización ventricular hayan sido factores contribuyentes. Según la exposición desde la comercialización (medida en años-paciente), la tasa estimada de notificación espontánea de muerte súbita es del 0,02% por año-paciente. En el estudio de fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada no hubo casos de muerte súbita.

Eventos cardiovasculares

Se han notificado eventos cardiovasculares tanto en un ensayo aleatorizado de fase III con nilotinib en pacientes recién diagnosticados de LMC como durante la comercialización del producto. En dicho ensayo clínico, con una mediana de tiempo de tratamiento de 60,5 meses los eventos cardiovasculares de grado 3 o 4 registrados comprendían arteriopatía periférica oclusiva (el 1,4% y el 1,1%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día), cardiopatía isquémica (el 2,2% y el 6,1%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día) y eventos cerebrovasculares isquémicos (el 1,1% y el 2,2%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día). Se indicará a los pacientes que si presentan signos o síntomas agudos de eventos cardiovasculares, deben solicitar atención médica de inmediato. Durante el tratamiento con Tasigna es preciso evaluar el estado cardiovascular de los pacientes y vigilar y tratar activamente los factores de riesgo cardiovascular de conformidad con las directrices de referencia.

Retención de líquido

En un estudio de fase III realizado en pacientes recién diagnosticados de LMC hubo casos infrecuentes (entre el 0,1% y el 1%) de formas severas de retención de líquido que guardaban relación con el fármaco, como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico. En las comunicaciones recibidas desde la comercialización del producto se mencionan eventos similares. Todo aumento rápido e inesperado del peso corporal deberá investigarse cuidadosamente. Si durante el tratamiento con nilotinib aparecen signos de retención de líquido severa, se evaluará la causa y se tratará al paciente en consecuencia.

Reactivación de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL. Algunos casos relacionados con fármacos de la clase de los inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL evolucionaron hacia una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que requirió un trasplante de hígado o tuvo un desenlace mortal.

Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con nilotinib. Los pacientes que en la actualidad estén recibiendo un tratamiento con nilotinib deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis B a fin de identificar los portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en hepatopatías y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis B que necesiten tratamiento con nilotinib deben ser monitorizados de cerca en busca de signos o síntomas de infección activa por el virus de la hepatitis B durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado.

Monitorización especial de los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida.

Requisitos para la retirada del tratamiento

En los pacientes aptos en quienes se ha podido confirmar que expresan los típicos transcritos BCR-ABL, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2, puede considerarse la posibilidad de retirar el tratamiento. Es necesario que los pacientes expresen los transcritos típicos BCR-ABL para que se pueda cuantificar el nivel de expresión de la oncoproteína BCR-ABL, evaluar el grado de respuesta molecular y determinar la posible pérdida de la remisión molecular después de la retirada del tratamiento con Tasigna.

el tratamiento con Tasigna, siempre que sea posible. Si no fuera posible interrumpir temporalmente dicho tratamiento, está indicado vigilar estrechamente al paciente por si se prolonga el intervalo QT.

La coadministración de Tasigna con inductores potentes de la CYP3A4 probablemente reduzca la exposición al nilotinib en grado clínicamente significativo. Por lo tanto, en los pacientes tratados con Tasigna debe optarse por la utilización simultánea de otros agentes terapéuticos con menor capacidad inductora de la CYP3A4.

Efecto de los alimentos

Los alimentos aumentan la biodisponibilidad del nilotinib. Tasigna no debe administrarse con alimentos y debe tomarse 2 horas después de la ingestión de los mismos. No se deben tomar alimentos hasta que pase por lo menos una hora después de cada dosis.

Debe evitarse siempre el consumo de jugo de pomelo (toronja) y de otros alimentos que inhiben la CYP3A4.

Disfunción hepática

La disfunción hepática ejerce un efecto limitado sobre la farmacocinética del nilotinib. En sujetos con disfunción hepática leve, moderada o severa, la administración de dosis únicas de nilotinib produjo, respectivamente, aumentos del 35%, el 35% y el 19% del área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) en comparación con un grupo de sujetos cuya función hepática era normal. La $C_{máx}$ prevista del nilotinib en el estado estacionario aumentó un 29%, un 18% y un 22%, respectivamente. En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con cifras de ALT o AST que fueran más de 2,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores (o más de 5 veces mayores, si se debían a la enfermedad), o con cifras de bilirrubina total que fueran más de 1,5 veces mayores que dicho límite. El nilotinib se metaboliza fundamentalmente en el hígado. Se recomienda cautela en los pacientes con disfunción hepática.

Lipasa sérica

Se han observado elevaciones de la lipasa sérica. Se recomienda cautela en los pacientes con antecedentes de pancreatitis. Si el aumento de la lipasa se acompaña de síntomas abdominales, es preciso interrumpir la administración del nilotinib y tomar las medidas diagnósticas pertinentes para descartar una pancreatitis.

Gastrectomía total

La biodisponibilidad del nilotinib puede disminuir en los pacientes que han sido sometidos a una gastrectomía total, los cuales deben ser objeto de un seguimiento más frecuente.

Síndrome de lisis tumoral

Se han descrito casos de síndrome de lisis tumoral en pacientes tratados con Tasigna. El apartado posología y administración contiene recomendaciones para vigilar la aparición de este trastorno.

Lactosa

Las cápsulas de Tasigna contienen lactosa, de modo que no se recomienda su uso en pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o malabsorción de glucosa y galactosa.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico del nilotinib que se describe a continuación se basa en datos de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que participaron en un ensayo aleatorizado de fase III comparativo con tratamiento activo y sin enmascaramiento, y de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes, que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas. También se suministran los datos toxicológicos de dos estudios de retirada del tratamiento con Tasigna y de un estudio de fase III en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que no respondían satisfactoriamente al imatinib.

En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

Los datos presentados a continuación reflejan la exposición a Tasigna en un estudio aleatorizado de fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada a los que se les administró la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día (n = 279). La duración mediana del tratamiento fue de 60,5 meses (intervalo de valores: 0,1 a 70,8 meses).

Las reacciones adversas no hemáticas clasificadas como muy frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: exantema, prurito, cefalea, náuseas, cansancio, alopecia, mialgias y dolor en la parte alta del abdomen. La mayoría de esas reacciones adversas fueron de grado leve o moderado (grado 1 o 2). Con menor frecuencia ($< 10\%$ y $\geq 5\%$) se observaron estreñimiento, diarrea, piel seca, espasmos musculares, artralgias, dolor abdominal, edema periférico, vómitos y astenia; todas ellas eran de grado leve o moderado, se pudieron tratar y en general no obligaron a reducir la dosis. Hubo derrames pleurales y derrames pericárdicos en el 2% y $< 1\%$, respectivamente, de los pacientes que recibieron 300 mg de Tasigna dos veces al día, y ello con independencia de la relación causal. Se notificaron hemorragias gastrointestinales en el 3% de estos pacientes, y ello con independencia de la relación causal.

La variación, con respecto al inicio, del intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado estacionario fue de 6 ms con la dosis recomendada de 300 mg de nilotinib

dos veces al día. En el grupo tratado con 400 mg de nilotinib dos veces al día y en el tratado con 400 mg de imatinib una vez al día, dicha variación fue, respectivamente, de 6 ms y 3 ms. En los grupos tratados con Tasigna no hubo ningún paciente que presentara un intervalo QTcF absoluto superior a 500 ms durante el tratamiento y tampoco se observaron episodios de taquicardia helicoidal. En 5 pacientes (uno del grupo tratado con 300 mg dos veces al día y cuatro del grupo tratado con 400 mg dos veces al día) se observaron aumentos del intervalo QTcF superiores a 60 ms con respecto a los valores iniciales durante el tratamiento con Tasigna.

En ninguno de los grupos terapéuticos hubo pacientes que presentaran una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 45% durante el tratamiento. Tampoco se observó ningún caso en el que la FEVI descendiera un 15% o más con respecto al valor inicial.

No se han notificado casos de muerte súbita en ninguno de los grupos terapéuticos.

Entre las reacciones adversas hemáticas que afectaron al grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día figuraba la mielodepresión, con trombocitopenia (18%), neutropenia (15%) y anemia (8%). Las reacciones adversas bioquímicas fueron: aumento de la alanina-transaminasa (24%), hiperbilirrubinemia (16%), aumento de la aspartato-transaminasa (12%), aumento de la lipasa (11%), aumento de la bilirrubina sanguínea (10%), hiperglucemia (4%), hipercolesterolemia (3%) e hipertrigliceridemia (<1%). Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 figuran en la Tabla 3.

En el 10% de los pacientes hubo que retirar el tratamiento debido a reacciones adversas.

En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes Los datos que se indican a continuación reflejan la exposición a Tasigna en 458 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica (n = 321) o acelerada (n = 137) resistentes o intolerantes al menos a un tratamiento anterior, incluido el tratamiento con imatinib, que participaron en un estudio multicéntrico y sin enmascaramiento en el que recibieron la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día.

Las reacciones adversas no hemáticas clasificadas como muy frecuentes ($\geq 10\%$ en la población conjunta de pacientes con LMC en fase crónica o acelerada) fueron: exantema, prurito, náuseas, cansancio, cefalea, estreñimiento, diarrea, vómitos y mialgias, casi siempre de grado leve o moderado. Se observaron con menor frecuencia alopecia, espasmos musculares, disminución del apetito, artralgias, dolor óseo, dolor abdominal, edema periférico y astenia (<10% y $\geq 5\%$), y fueron de grado leve o moderado (grado 1 o 2).

En menos del 1% de los pacientes tratados con Tasigna se produjeron derrames pleurales y pericárdicos, así como complicaciones relacionadas con la retención de líquido. Menos del 1% de los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca. Se notificaron hemorragias gastrointestinales y del sistema nervioso central en el 1% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente.

En este estudio se registraron intervalos QTcF superiores a 500 ms en 4 pacientes (<1%). No se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos.

Las reacciones adversas hemáticas comprenden la mielodepresión, con trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) y anemia (14%). Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 figuran en la Tabla 3.

En el 16% de los pacientes en fase crónica y en el 10% de los pacientes en fase acelerada hubo que retirar el tratamiento debido a reacciones adversas.

En un segundo estudio de fase III sin enmascaramiento que se llevó a cabo en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, la mediana de la duración de la exposición fue de 23,6 meses (duración mínima de 0,2 meses, máxima de 24,6 meses).

Las reacciones adversas no hemáticas más frecuentes ($\geq 10\%$) consistieron en cefalea, náuseas, cansancio, mialgia y espasmos musculares. Los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo más frecuentes fueron exantema (28%) y prurito (24%). Casi todas estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Se observaron con una menor frecuencia ($\geq 5\%$ y $< 10\%$) estreñimiento, piel seca, dolor de extremidades, dolor en la parte superior del abdomen, alopecia, dolor abdominal, artralgia, diarrea, astenia, insomnio, foliculitis, vómito, disminución del apetito y pérdida de peso. Estas últimas reacciones fueron de intensidad leve a moderada, pudieron tratarse y generalmente no obligaron a reducir la dosis. El 14% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. No se observaron valores del intervalo QTc superiores a 500 ms en los pacientes tratados con el nilotinib.

Las reacciones adversas de grados 3 o 4 consistieron en neutrocitopenia (2%), anemia (1%), lipasa elevada (10%), ALT elevada (4%), hipofosfatemia (12%) y bilirrubina total elevada (5%).

En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que no han logrado una respuesta molecular igual o superior a una reducción de 4,5 en escala logarítmica con un tratamiento con imatinib

Los datos que se indican a continuación proceden de un estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento en el que pacientes adultos de ambos sexos con LMC

Ph+ en fase crónica que habían recibido imatinib durante dos años fueron expuestos a Tasigna (400 mg una vez al día) o al imatinib (400 o 600 mg una vez al día) durante 48 meses. Los pacientes aleatorizados al grupo del imatinib recibieron la misma dosis de imatinib que estaban recibiendo antes de la aleatorización. La duración mediana de la exposición fue de 47,2 meses en el grupo de Tasigna y de 37,0 y 26,7 meses en las cohortes que recibieron 400 o 600 mg de imatinib, respectivamente.

Las reacciones adversas referidas por al menos el 20% de los pacientes del grupo de Tasigna y con mayor frecuencia que en el grupo del imatinib fueron cefalea, exantema y prurito. Una mayor proporción de pacientes en el grupo de Tasigna que en el del imatinib refirieron eventos adversos que exigieron la retirada del tratamiento y eventos adversos que requirieron interrupciones o ajustes posológicos. Después del tratamiento con Tasigna se notificaron con frecuencia aumentos de la bilirrubina y las transaminasas.

Hasta la fecha de cierre de la base de datos de 48 meses se habían registrado tres muertes durante el tratamiento (dos en el grupo de Tasigna y una en el del imatinib). Otros tres pacientes murieron más de 28 días después de la retirada del tratamiento de estudio (uno en el grupo de Tasigna y dos en el del imatinib).

Al día 8 del tratamiento con Tasigna se observaron intervalos QTc >450 ms en 4 pacientes. No hubo pacientes con intervalos QTc >480 ms. Se registraron aumentos >30 ms en el intervalo QTc con respecto al inicio en 8 pacientes (7,9%). Ningún paciente del grupo de Tasigna tuvo prolongaciones del QTc >60 ms.

Reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas no hemáticas (excluidas las anomalías analíticas) que se notificaron, como mínimo, en un 5% de los pacientes tratados con Tasigna en los estudios clínicos que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas. Están clasificadas según su frecuencia y las más frecuentes figuran en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia se citan por orden decreciente de gravedad. Además, la asignación de cada reacción adversa a una categoría de frecuencia se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$) o frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). La frecuencia se basa en la más elevada que se haya registrado en cualquier grupo tratado con Tasigna en ambos estudios, usando porcentajes con una precisión de un decimal.

Datos adicionales procedentes de los ensayos clínicos

Las reacciones adversas que se enumeran en este apartado se notificaron con una frecuencia inferior al 5% en los pacientes de los ensayos clínicos de Tasigna (que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas) que recibieron las dosis recomendadas (frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; infrecuentes: $> 1/1000$ a $< 1/100$;

los eventos aislados se consideran de «frecuencia desconocida»). En el caso de las anomalías analíticas, se incluyen también los eventos muy frecuentes ($\geq 1/10$) que no figuran en la Tabla 2. Estas reacciones adversas, que se han incluido según su importancia clínica y se han clasificado por orden decreciente de gravedad en cada categoría, proceden de dos ensayos clínicos: 1) Análisis realizado al cabo de 60 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada y 2) Análisis realizado al cabo de 24 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: foliculitis, infección de las vías respiratorias altas (incluye faringitis, rinofaringitis, rinitis). **Infrecuentes:** neumonía, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección por el virus del herpes, candidiasis (incluye candidiasis oral), gastroenteritis. **De frecuencia desconocida:** septicemia, absceso subcutáneo, absceso anal, forúnculo, tiña del pie, reactivación de la hepatitis B.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

Frecuentes: papiloma cutáneo. **De frecuencia desconocida:** papiloma oral, paraproteinemia.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Frecuentes: leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfocitopenia. **De frecuencia desconocida:** trombocitopenia, leucocitosis.

Trastornos del sistema inmunitario

De frecuencia desconocida: hipersensibilidad.

Trastornos endocrinos

Infrecuentes: hipertiroidismo, hipotiroidismo. **De frecuencia desconocida:** hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuente: hipofosfatemia (incluye disminución del fósforo sanguíneo). **Frecuentes:** desequilibrio electrolítico (incluye hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia. **Infrecuentes:** gota, deshidratación, aumento del apetito, dislipidemia. **De frecuencia desconocida:** hiperuricemia, hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, insomnio, ansiedad. **De frecuencia desconocida:** desorientación, estado confusional, amnesia, disforia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesias.

Infrecuentes: hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular isquémico, accidente isquémico transitorio, infarto cerebral, migraña (jaqueca), pérdida de conciencia (incluye el síncope), temblor, trastorno de la atención, hiperestesia. **De**

frecuencia desconocida: accidente cerebrovascular, estenosis de la arteria basilar, edema cerebral, neuritis óptica, letargia, disestesia, síndrome de las piernas inquietas.

Trastornos oculares

Frecuentes: hemorragia ocular, edema periorbitario, prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluye xeroftalmia). **Infrecuentes:** disfunción visual, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, fotopsias, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), irritación ocular, hemorragia conjuntival. **De frecuencia desconocida:** papiledema, diplopía, fotofobia, hinchazón ocular, blefaritis, dolor ocular, coriorretinopatía, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular.

Trastornos del oído y el laberinto

Frecuentes: vértigo. **De frecuencia desconocida:** deficiencia auditiva, dolor de oído, acúfenos.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: angina de pecho, arritmia (incluye bloqueo auriculoventricular, aleteo cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), palpitaciones, prolongación del intervalo electrocardiográfico QT. **Infrecuentes:** insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, coronariopatía, soplo cardíaco, derrame pericárdico, cianosis. **De frecuencia desconocida:** disfunción ventricular, pericarditis, disminución de la fracción de expulsión.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipertensión arterial, crisis vasomotoras. **Infrecuentes:** crisis hipertensiva, arteriopatía oclusiva periférica, claudicación intermitente, estenosis arterial en extremidades, hematoma, arteriosclerosis. **De frecuencia desconocida:** choque hemorrágico, hipotensión arterial, trombosis, estenosis arterial periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuentes: disnea, disnea de esfuerzo, epistaxis, tos, disfonía. **Infrecuentes:** edema pulmonar, derrame pleural, neumopatía intersticial, dolor pleurítico, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de la garganta. **De frecuencia desconocida:** hipertensión pulmonar, sibilancias, dolor bucofaringeo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, dispepsia, disgeusia, flatulencia. **Infrecuentes:** hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras bucales, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, xerostomía, gastritis, sensibilidad dental. **De frecuencia desconocida:** úlcera gastrointestinal perforada, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis

ulcerosa, subíleo, enterocolitis, hemorroides, hernia de hiato, rectorragia, gingivitis.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: hiperbilirrubinemia (incluye aumento de la bilirrubinemia). Frecuentes: alteración de la función hepática. Infrecuentes: hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia. De frecuencia desconocida: colestasis, hepatomegalia.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Frecuentes: sudores nocturnos, eccema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluye la alérgica, la exfoliativa y la acneiforme). Infrecuentes: exantema exfoliativo, erupción medicamentosa, dolor cutáneo, equimosis, tumefacción facial. De frecuencia desconocida: psoriasis, eritema multiforme, eritema nudoso, úlcera cutánea, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, petequias, fotosensibilidad, ampolla, quiste cutáneo, hiperplasia sebácea, atrofia cutánea, cambio de color de la piel, exfoliación cutánea, hiperpigmentación cutánea, hipertrofia cutánea, hiperqueratosis.

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor en fosa lumbar, debilidad muscular. Infrecuentes: rigidez osteomuscular, hinchazón articular. De frecuencia desconocida: artritis.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: polaquiuria. Infrecuentes: disuria, micción imperiosa, nicturia. De frecuencia desconocida: insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia.

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas

Infrecuentes: mastodinia, ginecomastia, disfunción eréctil. De frecuencia desconocida: induración mamaria, menorragia, tumefacción del pezón.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Frecuentes: pirexia, dolor torácico (incluye dolor torácico no cardíaco), dolor, malestar torácico, malestar. Infrecuentes: edema facial, edema de estasis, enfermedad seudogripal, escalofríos, sensación de cambio de temperatura corporal (incluye sensación de calor, sensación de frío). De frecuencia desconocida: edema localizado.

Pruebas complementarias

Muy frecuentes: aumento de la alanina-transaminasa, aumento de la aspartato-transaminasa, aumento de la lipasa, aumento del colesterol lipoproteínico (incluye el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y el de las lipoproteínas de alta

densidad), aumento del colesterol total, aumento de los triglicéridos sanguíneos. Frecuentes: disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea, aumento de la γ -glutamilttransferasa, aumento de la creatina-cinasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la insulina sanguínea, pérdida de peso, aumento de peso, disminución de las globulinas. Infrecuentes: aumento de la lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la urea sanguínea. De frecuencia desconocida: aumento de la troponina, aumento de la bilirrubina no conjugada sanguínea, disminución de la insulina sanguínea, disminución del péptido C de la insulina, aumento de la hormona paratiroidea sanguínea.

Anomalías analíticas

En la Tabla 3 se presentan las anomalías clínicamente importantes o severas de los valores de laboratorio hematológicos o bioquímicos habituales.

Retirada del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida

Tras la retirada del tratamiento con Tasigna en el marco del intento de remisión exenta de tratamiento (RET) los pacientes pueden presentar síntomas osteomusculares con mayor frecuencia que antes de retirar el tratamiento, por ejemplo, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia, dolor óseo, dolor raquídeo o dolor osteomuscular.

En un estudio clínico de fase II en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada (N=190), se notificaron síntomas osteomusculares en el 24,7% de los pacientes durante el año consecutivo a la retirada de Tasigna y en el 16,3% de los pacientes durante el año previo a la retirada.

En otro estudio clínico de fase II en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que recibieron Tasigna después de un tratamiento con imatinib (N=126), se notificaron síntomas osteomusculares en el 42,1% de los pacientes durante el año consecutivo a la retirada de Tasigna y en el 14,3% de los pacientes durante el año previo a la retirada.

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas siguientes se han descrito desde la comercialización de Tasigna. Proceden de comunicaciones espontáneas de casos, de casos publicados en la literatura específica, de programas de acceso ampliado y de ensayos clínicos distintos de los realizados con miras al registro mundial del producto. Dado que se han notificado de forma voluntaria en una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia ni

establecer una relación causal con la exposición al nilotinib (por eso se consideran «de frecuencia desconocida»).

De frecuencia desconocida: síndrome de lisis tumoral.

3.3.2 TRAYENTA®

Expediente : 20023511
Radicado : 2016131615
Fecha : 19/09/2016
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 5mg de Linagliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Linagliptina está indicada junto con la dieta y el ejercicio en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glicémico, ya sea como monoterapia o en asociación con metformina, sulfonilúreas, tiazolidinedionas, insulina (con o sin metformina y/o pioglitazona y/o sulfonilúrea) o en asociación con metformina + sulfonilureas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Niños y adolescentes menores de 18 años.

Nuevas advertencias y precauciones especiales:

Generales

Trayenta® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la ceto-acidosis diabética.

Pancreatitis

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 20160718
- Información para prescribir versión 0273-08 del 18 de julio de 2016

Nuevas indicaciones:

La linagliptina está indicada en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) para mejorar el control glicémico, junto con la dieta y el ejercicio, como monoterapia o sumada a metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, insulina (con o sin metformina y/o pioglitazona y/o sulfonilurea), o metformina más sulfonilureas, o metformina más inhibidores del SGLT2.

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

Nuevas indicaciones:

Linagliptina está indicada en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) para mejorar el control glicémico, junto con la dieta y el ejercicio, como monoterapia cuando metformina no es tolerada o esta contraindicada.

Linagliptina está indicada en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) para mejorar el control glicémico, junto con la dieta y el ejercicio, sumada a metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, insulina (con o sin metformina y/o pioglitazona y/o sulfonilurea), o metformina más sulfonilureas, o metformina más inhibidores del SGLT2.

Adicionalmente, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir con la indicación conceptuada.

3.3.3 TAXOTERE VIAL X 20 mg TAXOTERE VIAL X 80 mg

Expediente : 112083 / 112084
Radicado : 2016131846 / 2016131849
Fecha : 19/09/2016
Interesado : Sanofi aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 20 mg de docetaxel
Cada 4mL contiene 80 mg de docetaxel

Forma farmacéutica: Solución Concentrada para Infusión

Indicaciones: Cáncer de mama metastasico refractorio a otros

Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de seno metastásico y/o localmente avanzado. Taxotere en combinación con cisplatino y 5-fu para el tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.

Tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, no resecables (estado III y IV), con buen estado funcional.
Tratamiento de pacientes con cáncer de ovario.

Tratamiento de pacientes con sarcoma de kaposi diseminado y/o visceral asociado a sida, después del fracaso de quimioterapia previa.

Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático andrógeno independiente y coadyuvante y tratamiento coadyuvante en pacientes con cáncer de mama operable con ganglios auxiliares positivos.

Los pacientes deben ser premedicados con corticosteroides orales tales como dexametasona 16 mg. /día, comenzando un día antes de la perfusión,

Contraindicaciones: Pacientes con cáncer de mama operable con ganglios negativos con uno o más factores de alto riesgo.

Hipersensibilidad al medicamento, pacientes con recuento basal de neutrofilos inferior a 1500 células / mm³.

Con el medicamento han aparecido reacciones graves de hipersensibilidad caracterizados por hipotension, broncoespasmo y rash eritema generalizado.

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

- Modificación de indicaciones.
- Información para prescribir versión CCDS V30 LRC 14 de noviembre de 2015
Revisión local Junio 2016

Nuevas indicaciones:
Cáncer de mama

Tratamiento Adyuvante en Cáncer de Mama

- Taxotere® en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con:

- Cáncer de mama operable con ganglios positivos.
- Cáncer de mama operable con ganglios negativos con uno o más factores de alto riesgo (ver Eficacia Clínica/Estudios Clínicos).
- Doxorubicina y ciclofosfamida seguidos por Taxotere® en combinación con trastuzumab (AC TH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2.
- Taxotere® en combinación con trastuzumab y carboplatino (TCH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2.

Cáncer de Mama Metastásico

- Taxotere® en combinación con doxorubicina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que no recibieron previamente terapia citotóxica para esta enfermedad.
- Taxotere® en combinación con trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no recibieron previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica.
- Taxotere® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia previa debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.
- Taxotere® en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Cáncer pulmonar de células no-pequeñas:

- ☐ Taxotere® en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas irresecable, localmente avanzado o metastásico, en los pacientes que no recibieron previamente quimioterapia para esta enfermedad. Taxotere® en combinación con carboplatino representa una opción de tratamiento para la terapia a base de cisplatino.
- ☐ Taxotere® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia previa.

Cáncer de ovario

Cáncer de próstata

Taxotere® en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico independiente de andrógeno (refractario a hormonas).

Adenocarcinoma Gástrico

Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no recibieron quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.

Cáncer de cabeza y cuello

Taxotere®, en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, no resecable (estados III y IV) con buen estado funcional.

Tratamiento de pacientes con sarcoma de kaposi diseminado y/o visceral asociado a SIDA, después del fracaso de quimioterapia previa

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

- Modificación de indicaciones.
- Información para prescribir versión CCDS V30 LRC 14 de noviembre de 2015
Revisión local Junio 2016

Nuevas indicaciones: Cáncer de mama

Tratamiento Adyuvante en Cáncer de Mama

- Taxotere® en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con:
 - Cáncer de mama operable con ganglios positivos.
 - Cáncer de mama operable con ganglios negativos con uno o más factores de alto riesgo (ver Eficacia Clínica/Estudios Clínicos).
- Doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos por Taxotere® en combinación con trastuzumab (AC TH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2.
- Taxotere® en combinación con trastuzumab y carboplatino (TCH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2.

Cáncer de Mama Metastásico

- Taxotere® en combinación con doxorrubicina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que no recibieron previamente terapia citotóxica para esta enfermedad.
- Taxotere® en combinación con trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan

HER2 y que no recibieron previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica.

- Taxotere® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia previa debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.
- Taxotere® en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Cáncer pulmonar de células no-pequeñas:

- ☐ Taxotere® en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas irresecable, localmente avanzado o metastásico, en los pacientes que no recibieron previamente quimioterapia para esta enfermedad. Taxotere® en combinación con carboplatino representa una opción de tratamiento para la terapia a base de cisplatino.
- ☐ Taxotere® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia previa.

Cáncer de ovario

Cáncer de próstata

Taxotere® en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico independiente de andrógeno (refractario a hormonas).

Adenocarcinoma Gástrico

Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no recibieron quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.

Cáncer de cabeza y cuello

Taxotere®, en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, no resecable (estados III y IV) con buen estado funcional.

Tratamiento de pacientes con sarcoma de kaposi diseminado y/o visceral asociado a SIDA, después del fracaso de quimioterapia previa

3.3.4 AMBISOME®

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 30 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Expediente : 20049640
Radicado : 2016131831
Fecha : 19/09/2016
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 50mg de Anfotericina B Liposomal

Forma farmacéutica: Polvo para solución para infusión

Indicaciones: Ambisome® está indicado como medicamento alternativo a la anfotericina convencional en situaciones donde la toxicidad, particularmente renal impide el uso de la convencional:

El tratamiento de infecciones micóticas sistémicas y/o profundas.

El tratamiento empírico en fiebre de origen desconocido (FOD) en pacientes neutropénicos (fiebre persistente, que no responde a un mínimo de 96 horas de tratamiento antibiótico) y que se sospeche infección micótica.

La terapia de la leishmaniasis visceral.

Contraindicaciones: Ambisome® está contraindicado en aquellos pacientes que han mostrado hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes, a menos que en opinión del médico, en la condición que requiere tratamiento esté en peligro la vida y sea susceptible solamente para terapia de ambisome®.

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

Nuevas indicaciones:

Ambisome® está indicado en:

- El tratamiento de infecciones micóticas sistémicas y/o profundas.
- El tratamiento empírico en fiebre de origen desconocido (FOD) en pacientes neutropénicos (fiebre persistente, que no responde a un mínimo de 96 horas de tratamiento antibiótico) y que se sospeche infección micótica.
- La terapia de la leishmaniasis visceral.

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

negar las nuevas indicaciones dado que la información allegada no justifica el uso del producto en primera línea de tratamiento antes de evaluarse la forma convencional del principio activo.

**3.3.5 TRAYENTA® DUO 2,5 mg/500mg
TRAYENTA® DUO 2,5 mg/850mg
TRAYENTA® DUO 2,5 mg/1000mg**

Expediente : 20036717 / 20044943 / 20044944
Radicado : 2016131618 / 2016131620 / 2016131622
Fecha : 19/09/2016
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de Linagliptina + 500mg de Metformina clorhidrato

Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de Linagliptina + 850mg de Metformina clorhidrato

Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de Linagliptina + 1000mg de Metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Trayenta® DUO es un medicamento que se indica como complemento de la alimentación y la actividad física para mejorar el control de la glucemia en los adultos con diabetes mellitus tipo 2 para quienes el tratamiento con linagliptina y metformina es apropiado, en los pacientes para los que la metformina sola resulta insuficiente, y en los que están en tratamiento y logran buen control con la combinación libre de linagliptina y metformina.

Trayenta® DUO se indica para administrarlo combinado con una sulfonilurea (su) (por ejemplo, tratamiento combinado triple) como complemento de la alimentación y la actividad física a los pacientes para quienes la dosis tolerada máxima de metformina y una sulfonilurea resultan insuficientes.

Trayenta® DUO se indica como terapia coadyuvante de la insulina (es decir, tratamiento de triple combinación) como complemento de la alimentación y la actividad física para mejorar el control glucémico en los pacientes quienes con la insulina y metformina solas no logran el control glucémico adecuado.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos linagliptina y/o clorhidrato de metformina, o a cualquiera de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética.
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal moderada (estadio 3b) y severa o disfunción renal (crcl <45 ml/min o tfge <45 ml/min/1,73 m²).
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como ser: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.
- Afección que pueda provocar hipoxia tisular (en especial, afección aguda o empeoramiento de enfermedad crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación alcohólica aguda.
- Alcoholismo.

Advertencias y precauciones especiales

Generales

Trayenta® duo no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis

Desde la comercialización del producto se ha notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con este principio activo. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis el producto debe ser suspendido inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.

Hipoglucemia

La linagliptina como monoterapia ha evidenciado una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo. En estudios clínicos de linagliptina administrada como parte de un tratamiento combinado junto con agentes que no se consideran causantes de hipoglucemia (metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglucemia informadas con linagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando trayenta® duo se utiliza en combinación con una sulfonilurea. Puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Se sabe que la insulina causa hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando trayenta® duo se utiliza en combinación con insulina. Puede considerarse una reducción de la dosis de insulina.

La metformina como monoterapia no causa hipoglucemia en las circunstancias de uso normales, pero podría presentarse un cuadro de hipoglucemia en el caso de una ingesta calórica insuficiente, cuando el ejercicio intenso no se compensa con una suplementación calórica o durante el uso concomitante con otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero seria (elevada tasa de mortalidad si no se trata rápidamente) que puede producirse como consecuencia de la acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica informados en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con deterioro de la función renal o empeoramiento agudo de la función renal. Debe tenerse especial precaución en los casos en que podría producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, en caso de deshidratación (diarrea severa o vómitos), al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento diurético, y al iniciar una terapia con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). En caso de presentarse las afecciones agudas enumeradas, se deberá discontinuar temporariamente la administración de metformina.

Deben tenerse en cuenta otros factores de riesgo asociados para evitar la acidosis láctica, como un control deficiente de la diabetes, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado con hipoxia (tales como la insuficiencia cardíaca descompensada, el infarto agudo de miocardio)

El riesgo de acidosis láctica debe tenerse en consideración en el caso de observarse signos inespecíficos tales como calambres musculares, trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia severa. Se deberá indicar a los pacientes que notifiquen estos signos inmediatamente a sus médicos, en especial si previamente presentaban buena tolerancia a la metformina. Se deberá discontinuar la administración de metformina, al menos temporalmente, hasta que la situación se aclare. Posteriormente, se deberá analizar la reanudación de metformina teniendo en consideración el índice riesgo/beneficio en cada caso en particular así como la función renal.

Diagnóstico:

La acidosis láctica se caracteriza por un cuadro de disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguido de coma. Los hallazgos de laboratorio diagnósticos son descenso de los valores de pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato superiores a 5 mmol/l y aumento del anión gap (o hiato aniónico) y del cociente lactato/piruvato. En caso de presentarse acidosis láctica debe procederse a la hospitalización sin demora del paciente.

Los médicos deben advertir a los pacientes sobre el riesgo y los síntomas de la acidosis láctica.

Función renal

Dado que el clorhidrato de metformina es excretado por los riñones, es necesario determinar los niveles de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente a intervalos periódicos durante el mismo:

- Como mínimo una vez al año en los pacientes con función renal normal;
- Como mínimo entre dos y cuatro veces al año en los pacientes con valores de creatinina sérica en el límite superior del rango normal y en los pacientes de edad avanzada.

Si la crcl es <45 ml/min (tfge <45 ml/min/1,73 m²), trayenta® duo está contraindicado.

El deterioro de la función renal en los pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Debe tenerse especial precaución en los casos en que podría producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, en caso de deshidratación o al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento diurético, y al iniciar una terapia con un antiinflamatorio no esteroideo (aine).

En estos casos, también se recomienda controlar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, se podrá administrar trayenta® duo si se realiza un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, trayenta® duo está contraindicado debido a la presencia del componente metformina.

Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados en los estudios radiológicos puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir la acumulación de metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica. En pacientes con tfge >60 ml/min/1,73 m², la administración de metformina debe suspenderse antes de, o al momento de la realización de la prueba, y podrá reanudarse luego de que hayan transcurrido, por lo menos 48 horas, y únicamente después de que se haya evaluado nuevamente la función renal y se haya comprobado que no se ha deteriorado.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (egfr entre 45 y 60 ml/min/1,73 m²), se deberá discontinuar la administración de metformina 48 horas antes de la administración de medios de contraste yodados y no podrá reanudarse sino luego de que hayan transcurrido, por lo menos 48 horas, y únicamente después de que se haya evaluado nuevamente la función renal y se haya comprobado que no se ha deteriorado.

Cirugía

El clorhidrato de metformina debe suspenderse 48 horas antes de la realización de una cirugía programada con anestesia general, raquídea o peridural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y únicamente tras haber comprobado que la función renal es normal.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 20160718
- Información para prescribir 0277-07 del 18 de julio de 2016.

Nuevas indicaciones:

Trayenta® DUO está indicado como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los cuales el tratamiento con un régimen combinado de linagliptina y metformina resulta apropiado, en pacientes en los que no se ha logrado un control adecuado con metformina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con éxito con la combinación libre de linagliptina y metformina.

Trayenta® DUO está indicado en combinación con una sulfonilurea (es decir, tratamiento combinado triple) como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio en pacientes en los que no se logra un control adecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.

Trayenta® DUO está indicado en combinación con un inhibidor del SGLT2 (es decir, tratamiento combinado triple) como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio en pacientes en los que no se logra un control adecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y un inhibidor del SGLT2.

Trayenta® DUO está indicado como tratamiento complementario de la insulina (es decir, tratamiento combinado triple) como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar

el control glicémico en pacientes en los cuales no se logra un control glicémico adecuado con insulina y metformina solas.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos linagliptina y/o clorhidrato de metformina, o a cualquiera de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética.
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal moderada (estadio 3b) y grave o disfunción renal ($\text{CrCl} < 45 \text{ mL/min}$ o $\text{TFGe} < 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como ser: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.
- Afección que pueda provocar hipoxia tisular (en especial, afección aguda o empeoramiento de enfermedad crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación alcohólica aguda.
- Alcoholismo.

Advertencias y precauciones especiales

Generales

Trayenta® DUO no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Pancreatitis

- En la Información para prescribir

Desde la comercialización del producto se ha notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con este principio activo. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis el producto debe ser suspendido inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.

- En el Inserto:

Teniendo en cuenta el riesgo de pancreatitis asociado a este producto, comunique a su médico antes de empezar el tratamiento, si ha padecido enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o elevación de triglicéridos, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis.

Si presenta un dolor intenso en el abdomen que no desaparece, suspenda el tratamiento y consulte inmediatamente a un servicio médico. El dolor puede irradiarse del estómago o abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vomito. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

Hipoglucemia

La linagliptina como monoterapia ha evidenciado una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo. En estudios clínicos de linagliptina administrada como parte de un tratamiento combinado junto con agentes que no se consideran causantes de hipoglucemia (metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglucemia informadas con linagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Trayenta® DUO se utiliza en combinación con una sulfonilurea. Puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Se sabe que la insulina causa hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Trayenta® DUO se utiliza en combinación con insulina. Puede considerarse una reducción de la dosis de insulina.

La metformina como monoterapia no causa hipoglucemia en las circunstancias de uso normales, pero podría presentarse un cuadro de hipoglucemia en el caso de una ingesta calórica insuficiente, cuando el ejercicio intenso no se compensa con una suplementación calórica o durante el uso concomitante con otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero seria (elevada tasa de mortalidad si no se trata rápidamente) que puede producirse como consecuencia de la acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica informados en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con deterioro de la función renal o empeoramiento agudo de la función renal. Debe tenerse especial precaución en los casos en que podría producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, en caso de deshidratación (diarrea grave o vómitos), al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento diurético, y al iniciar un tratamiento con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). En caso de presentarse las afecciones agudas enumeradas, se deberá discontinuar temporalmente la administración de metformina.

Deben tenerse en cuenta otros factores de riesgo asociados para evitar la acidosis láctica, como un control deficiente de la diabetes, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado con hipoxia (tales como la insuficiencia cardíaca descompensada, el infarto agudo de miocardio).

El riesgo de acidosis láctica debe tenerse en consideración en el caso de observarse signos inespecíficos tales como calambres musculares, trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia grave. Se deberá indicar a los pacientes que notifiquen estos signos inmediatamente a sus médicos, en especial si previamente presentaban buena tolerancia a la metformina. Se deberá discontinuar la administración de metformina, al menos temporalmente, hasta que la situación se aclare. Posteriormente, se deberá analizar la reanudación de metformina teniendo en consideración el índice riesgo/beneficio en cada caso en particular, así como la función renal.

Diagnóstico:

La acidosis láctica se caracteriza por un cuadro de disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguido de coma. Los hallazgos de laboratorio diagnósticos son descenso de los valores de pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato superiores a 5 mmol/L y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato. En caso de presentarse acidosis láctica debe procederse a la hospitalización sin demora del paciente.

Los médicos deben advertir a los pacientes sobre el riesgo y los síntomas de la acidosis láctica.

Función renal

Dado que el clorhidrato de metformina es excretado por los riñones, es necesario determinar los niveles de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente a intervalos periódicos durante el mismo:

- Como mínimo una vez al año en los pacientes con función renal normal;
- Como mínimo entre dos y cuatro veces al año en los pacientes con valores de creatinina sérica en el límite superior del rango normal y en los pacientes de edad avanzada.

Si la CrCl es <45 mL/min (TFGe <45 mL/min/1,73 m²), TRAYENTA® DUO está contraindicado.

El deterioro de la función renal en los pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Debe tenerse especial precaución en los casos en que podría producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, en caso de deshidratación o al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento diurético, y al iniciar un tratamiento con un AINE.

En estos casos, también se recomienda controlar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, se podrá administrar Trayenta® DUO si se realiza un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, Trayenta® DUO está contraindicado debido a la presencia del componente metformina.

Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados en los estudios radiológicos puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir la acumulación de metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica. En pacientes con eGFR >60 mL/min/1,73 m², la administración de metformina debe suspenderse antes de, o al momento de la realización de la prueba, y podrá reanudarse luego de que hayan transcurrido, por lo menos 48 horas, y únicamente después de que se haya evaluado nuevamente la función renal y se haya comprobado que no se ha deteriorado.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR entre 45 y 60 mL/min/1,73 m²), se deberá discontinuar la administración de metformina 48 horas antes de la administración de medios de contraste yodados y no podrá reanudarse sino luego de que hayan transcurrido, por lo menos 48 horas, y únicamente después de que se haya evaluado nuevamente la función renal y se haya comprobado que no se ha deteriorado.

Cirugía

El clorhidrato de metformina debe suspenderse 48 horas antes de la realización de una cirugía programada con anestesia general, raquídea o peridural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y únicamente tras haber comprobado que la función renal es normal

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 de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión 20160718**
- **Información para prescribir 0277-07 del 18 de julio de 2016.**

Nuevas indicaciones:

Trayenta® DUO está indicado como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los cuales el tratamiento con un régimen combinado de linagliptina y metformina resulta apropiado, en pacientes en los que no se ha logrado un control adecuado

con metformina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con éxito con la combinación libre de linagliptina y metformina.

Trayenta® DUO está indicado en combinación con una sulfonilurea (es decir, tratamiento combinado triple) como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio en pacientes en los que no se logra un control adecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.

Trayenta® DUO está indicado en combinación con un inhibidor del SGLT2 (es decir, tratamiento combinado triple) como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio en pacientes en los que no se logra un control adecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y un inhibidor del SGLT2.

Trayenta® DUO está indicado como tratamiento complementario de la insulina (es decir, tratamiento combinado triple) como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes en los cuales no se logra un control glicémico adecuado con insulina y metformina solas.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos linagliptina y/o clorhidrato de metformina, o a cualquiera de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética.
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal moderada (estadio 3b) y grave o disfunción renal ($\text{CrCl} < 45 \text{ mL/min}$ o $\text{TFGe} < 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como ser: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.
- Afección que pueda provocar hipoxia tisular (en especial, afección aguda o empeoramiento de enfermedad crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación alcohólica aguda.
- Alcoholismo.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales:

Generales

Trayenta® DUO no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Pancreatitis

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 30 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



- **En la Información para prescribir**

Desde la comercialización del producto se ha notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con este principio activo. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis el producto debe ser suspendido inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.

- **En el Inserto:**

Teniendo en cuenta el riesgo de pancreatitis asociado a este producto, comunique a su médico antes de empezar el tratamiento, si ha padecido enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o elevación de triglicéridos, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis.

Si presenta un dolor intenso en el abdomen que no desaparece, suspenda el tratamiento y consulte inmediatamente a un servicio médico. El dolor puede irradiarse del estómago o abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vomito. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

Hipoglucemia

La linagliptina como monoterapia ha evidenciado una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo. En estudios clínicos de linagliptina administrada como parte de un tratamiento combinado junto con agentes que no se consideran causantes de hipoglucemia (metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglucemia informadas con linagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Trayenta® DUO se utiliza en combinación con una sulfonilurea. Puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Se sabe que la insulina causa hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Trayenta® DUO se utiliza en combinación con insulina. Puede considerarse una reducción de la dosis de insulina.

La metformina como monoterapia no causa hipoglucemia en las circunstancias de uso normales, pero podría presentarse un cuadro de hipoglucemia en el caso de una ingesta calórica insuficiente, cuando el ejercicio intenso no se compensa con una suplementación calórica o durante el uso concomitante con otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero seria (elevada tasa de mortalidad si no se trata rápidamente) que puede producirse como

consecuencia de la acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica informados en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con deterioro de la función renal o empeoramiento agudo de la función renal. Debe tenerse especial precaución en los casos en que podría producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, en caso de deshidratación (diarrea grave o vómitos), al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento diurético, y al iniciar un tratamiento con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). En caso de presentarse las afecciones agudas enumeradas, se deberá discontinuar temporalmente la administración de metformina.

Deben tenerse en cuenta otros factores de riesgo asociados para evitar la acidosis láctica, como un control deficiente de la diabetes, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado con hipoxia (tales como la insuficiencia cardíaca descompensada, el infarto agudo de miocardio).

El riesgo de acidosis láctica debe tenerse en consideración en el caso de observarse signos inespecíficos tales como calambres musculares, trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia grave. Se deberá indicar a los pacientes que notifiquen estos signos inmediatamente a sus médicos, en especial si previamente presentaban buena tolerancia a la metformina. Se deberá discontinuar la administración de metformina, al menos temporalmente, hasta que la situación se aclare. Posteriormente, se deberá analizar la reanudación de metformina teniendo en consideración el índice riesgo/beneficio en cada caso en particular, así como la función renal.

Diagnóstico:

La acidosis láctica se caracteriza por un cuadro de disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguido de coma. Los hallazgos de laboratorio diagnósticos son descenso de los valores de pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato superiores a 5 mmol/L y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato. En caso de presentarse acidosis láctica debe procederse a la hospitalización sin demora del paciente.

Los médicos deben advertir a los pacientes sobre el riesgo y los síntomas de la acidosis láctica.

Función renal

Dado que el clorhidrato de metformina es excretado por los riñones, es necesario determinar los niveles de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente a intervalos periódicos durante el mismo:

- Como mínimo una vez al año en los pacientes con función renal normal;

El clorhidrato de metformina debe suspenderse 48 horas antes de la realización de una cirugía programada con anestesia general, raquídea o peridural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y únicamente tras haber comprobado que la función renal es normal

3.3.6 TEGELINE® 50 mg/mL

Expediente : 20034901
 Radicado : 2016138431
 Fecha : 04/10/2016
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene 2.5g de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reposición en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas.

Inmunodeficiencia variable común inmunodeficiencia combinada grave. Síndrome de wiskott - aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. Niños con sida congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: púrpura trombocitopénica idiopática (pti) en niños o adultos con alto riesgo de hemorragia o antes de ser sometidos a cirugía para corregir la cifra de plaquetas. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de kawasaki trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Este medicamento está contra-indicado en las situaciones siguientes: hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en los pacientes que presentan una deficiencia en IGA y con anticuerpos circulantes anti-IGA; hipersensibilidad conocida a algunos de los constituyentes de la preparación. Precauciones y advertencias. Para establecer el diagnóstico de neuropatía motora multifocal (NMM), se debe realizar previamente una experticia clínica ante un centro de referencia para las neuropatías periféricas o las enfermedades neuromusculares. El inicio del tratamiento con tegeline de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PIDC) se debe realizar después del concepto de un centro de referencia dedicado a las neuropatías periféricas o las enfermedades neuromusculares. Algunos efectos secundarios pueden estar asociados al flujo de la administración. Se debe respetar el flujo y los pacientes deben permanecer bajo vigilancia durante todo el tiempo de la perfusión con el fin de detectar eventuales signos de intolerancia. El riesgo de reacciones anafilácticas, incluso estado de choque, es muy frecuente: en caso de perfusión intravenosa rápida en los pacientes hipo o agammaglobulinémicos con o sin

déficit de IGA y más particularmente después de la primera perfusión de IGIV o cuando el último tratamiento con las IGIV es de más de 8 semanas. Las verdaderas respuestas alérgicas a este medicamento son raras. En casos muy raros de deficiencia en IGA, se puede desarrollar una intolerancia a las inmunoglobulinas, donde los pacientes tienen anticuerpos anti-iga. En raras ocasiones, las IGIV pueden inducir una caída brutal de la presión arterial asociada a una reacción anafiláctica incluso en los pacientes que han presentado una buena tolerancia a una administración anterior de IGIV. A menudo se pueden evitar las complicaciones potenciales, por lo que es deseable: vigilar de cerca el flujo de las perfusiones; asegurarse al inicio de la tolerancia de la administración de las igiv por medio de una perfusión lenta (1 ml/kg/h); en caso de diabetes latente o una glicosuria pasajera puede ocurrir diabetes o un régimen bajo en carbohidratos, para tener en cuenta la concentración de sacarosa (2 g/g de IGG); mantener a los pacientes bajo vigilancia durante el tiempo de la perfusión con el fin de detectar eventuales signos de intolerancia. En caso de perfusión intravenosa rápida es más frecuente el riesgo de accidentes tromboembólicos arteriales y venosos, especialmente en los sujetos con riesgo vascular. Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que reciben las IGIV. En la mayoría de los casos, se identificaron factores de riesgo cuando existe una insuficiencia renal pre-existente, diabetes, hipovolemia, obesidad, toma de medicamentos nefróticos o una edad superior a 65 años. En los pacientes la administración de IGIV impone: una correcta hidratación antes de la administración del IGIV, vigilar la diuresis, dosificar la creatinina, evitar asociar diurética de asa. Aunque estos casos de insuficiencia renal han estado asociados al uso de varias especialidades de IGIV, las que contienen sacarosa como estabilizante representan la gran parte. También en los pacientes con riesgo, se debe contemplar la posibilidad del uso de las preparaciones de IGIV que no contienen sacarosa. En caso de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, es conveniente interrumpir de inmediato la perfusión. En caso de shock, se debe seguir el tratamiento sintomático instaurado. Se debe mantener al paciente bajo observación por lo menos 20 minutos después de haber terminado la perfusión. En el caso de la primera perfusión de IGIV, se debe mantener el paciente bajo observación durante al menos 1 hora después de finalizar la perfusión. El riesgo de transmisión de agentes infecciosos, incluso aquellos que es desconocida su naturaleza, no puede ser definitivamente excluido cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano. Este riesgo se limita por medio de: controles estrictos efectuados en el momento de la selección de los donadores por medio de entrevista médica y realización de análisis de diagnóstico, sobre todo en tres virus patógenos mayores, VIH, VHC, VHB; la búsqueda del material genómico del virus de la hepatitis c en el pool de plasma el procedimiento de extracción/purificación que incluye las etapas de eliminación y (o) de inactivación viral cuya capacidad fue validada para el VIH, el VHB y el VHC, con la ayuda de modelos de virus. La eficacia de la eliminación y/o de la inactivación viral queda limitada respecto a algunos virus sin envoltura que son particularmente resistentes. Este medicamento contiene 8 mg de sodio por 10 ml: para tener en cuenta en las personas que siguen una dieta estricta baja en sal.

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

- Modificación de dosificación.
- Nueva vía de administración.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión AR/10E410/05
- RCP Versión: AR/10E409/04

Nueva dosificación:

Posología

La dosis y el régimen de dosis dependen de la indicación (terapia de sustitución o inmunomodulación) y de la semivida de la inmunoglobulina humana normal intravenosa (IgIV) in vivo en pacientes con inmunodeficiencia.

En los pacientes obesos con un índice de masa corporal ≥ 30 , la dosis terapéutica de TEGELINE que se administra en caso de inmunomodulación debe reducirse un 20% o adaptarse al peso magro para evitar complicaciones renales agudas asociadas al aumento de la presión oncótica y de la viscosidad sanguínea. Esta medida no exime de observar una estrecha vigilancia de la función renal.

Tenga en cuenta las siguientes indicaciones con respecto al régimen de dosificación:

- Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:
El régimen de dosificación debe alcanzar un nivel residual de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de al menos 6 g/L. En caso de infecciones persistentes, los niveles residuales de IgG se pueden aumentar a 8 o 10 g/L. Se necesitan entre 3 y 6 meses a partir del inicio de la terapia para obtener el equilibrio. La dosis recomendada al inicio del tratamiento es de 0,4-0,8 g/kg en función de las circunstancias (infección), seguida de al menos 0,2 g/kg cada 3 semanas. La dosis necesaria para obtener niveles residuales de 6 g/L es de aproximadamente 0,3 g/kg/mes con un rango de 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo entre las dosis varía entre 15 días y 1 mes. Si el paciente desarrolla infecciones, se necesitará administrar infusiones con mayor frecuencia.

En los tratamientos de sustitución de inmunodeficiencia primaria, las concentraciones de suero de IgG se deben medir antes de cada infusión con el fin de supervisar la actividad del tratamiento y, si procede, ajustar la dosis o el intervalo de administración.

- Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia secundaria:

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada 3 o 4 semanas con el fin de mantener niveles residuales de IgG (medidos antes de la siguiente infusión de IgIV) de entre 4 y 6 g/L como mínimo.

La terapia de sustitución en los casos de inmunodeficiencia primaria y secundaria se puede administrar en el domicilio de los pacientes tratados previamente con TEGELINE en el hospital durante un período mínimo de 6 meses y sin efectos adversos. El inicio y la supervisión de la administración deberán quedar a cargo del personal de enfermería o de una persona expresamente formada por el equipo del hospital responsable del paciente.

- **Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI):**
Para el tratamiento inicial, la dosis es de 0,8-1 g/kg/día el primer día, que se puede repetir el día 3, o de 0,4 g/kg al día durante un período de entre 2 y 5 días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída de trombocitopenia grave.
- **Tratamiento de la retinocoroidopatía de Birdshot:**
La dosis inicial es de 1,6 g/kg durante un período de entre 2 y 4 días, cada 4 semanas durante 6 meses. Las dosis de mantenimiento son de 1,2 g/kg durante un período de entre 2 y 4 días y en intervalos de entre 4 y 10 semanas.
- **Síndrome de Guillain-Barré en adultos:**
La dosis es de 0,4 g/kg/día durante 5 días.
- **Neuropatía motora multifocal (NMM):**
La posología en el tratamiento inicial es de 2 g/kg administrados durante un período de entre 2 y 5 días, cada 4 semanas durante 6 meses.
La posología en el tratamiento de mantenimiento es de 2 g/kg administrados durante un período de entre 2 y 5 días. El intervalo entre las administraciones de TEGELINE y la duración del tratamiento de mantenimiento se debe adaptar al tiempo transcurrido hasta la reaparición de los síntomas en cada paciente individual.
Si no se observan efectos terapéuticos, el tratamiento con TEGELINE se podrá interrumpir una vez transcurridos al menos 3 meses y después de un máximo de 6 meses de tratamiento.
- **Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (PDIC):**
La posología de 2,0 g/kg administrada por un periodo de 5 días cada 4 semanas, durante un máximo de 4 meses, depende de la respuesta al tratamiento.
Se deberá evaluar la ausencia de efecto terapéutico después de cada ciclo de tratamiento y se considerará la interrupción del tratamiento tras 3 meses de tratamiento ineficaz.
- **Tratamiento de brotes agudos de miastenia:**
La posología recomendada habitualmente es de 1 g/kg, administrada en un día.

Enfermedad de Kawasaki	1,6-2,0 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2-5 días en una dosis	ácido acetilsalicílico
------------------------	-----------------------------	--	---------------------------

Nueva vía de administración:

Forma de administración

Tegeline se presenta como un polvo que se debe reconstituir con agua para inyecciones en el momento de la administración, tal como se describe en la sección 6.6.

La IgIV sólo se debe administrar por vía intravenosa, y en una infusión única, inmediatamente después de la reconstitución.

El caudal se debe ajustar en función de la tolerabilidad clínica y no debe exceder la cantidad de 1 mL/kg/h durante la primera media hora. Posteriormente se puede aumentar gradualmente hasta alcanzar un máximo de 4 mL/kg/h.

No utilice la solución si presenta un aspecto turbio o contiene sedimentos.

En los pacientes con factores de riesgo de insuficiencia renal, deberá administrarse la dosis mínima eficaz de Tegeline y reducirse la velocidad de infusión. Según la indicación clínica, las dosis de Tegeline pueden fraccionarse, en particular en las indicaciones en las que las dosis administradas son más elevadas, y puede considerarse una prolongación del intervalo entre los tratamientos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

Nuevas indicaciones:

- Terapia de sustitución en:
 - La inmunodeficiencia primaria con hipogammaglobulinemia o inmunodeficiencia humoral funcional,
 - Los niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes,
 - La inmunodeficiencia secundaria de inmunidad humoral y, en particular:
 - La leucemia linfática crónica o mieloma con hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes,
 - El trasplante alogénico de médula ósea con hipogammaglobulinemia asociada con una infección.
- Inmunomodulación:
 - Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en adultos o niños con alto riesgo de sangrado o antes de pasar por quirófano o recibir algún tratamiento médico, para corregir el recuento plaquetario,
 - Retinocoroidopatía de Birdshot,

- Síndrome de Guillain-Barré en adultos,
- Neuropatía motora multifocal (NMM),
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC),
- Brotes agudos de miastenia.

Enfermedad de Kawasaki

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tegeline contiene 100 mg de sacarosa por mL como excipiente. Si bien se han asociado casos de disfunción renal e insuficiencia renal aguda con el uso de muchos de los productos de IgIV comercializados, aquellos que contienen sacarosa como excipiente representan una gran parte del número total. Más adelante figura información adicional sobre la insuficiencia renal aguda.

Un diagnóstico de neuropatía motora multifocal (NMM) requiere un examen clínico en un centro de referencia certificado para neuropatías periféricas o enfermedades neuromusculares.

El tratamiento de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) con TEGELINE se debe iniciar por recomendación de un centro de referencia certificado para neuropatías periféricas o enfermedades neuromusculares.

Para la indicación “Tratamiento de brotes agudos de miastenia”, se recomienda la opinión de un centro de referencia certificado para neuropatías periféricas o enfermedades neuromusculares después de iniciar el tratamiento.

Algunas reacciones adversas graves al medicamento pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. Por lo tanto, se debe respetar estrictamente el caudal de infusión recomendado indicado en la sección 2. También se debe realizar un seguimiento exhaustivo y una observación cuidadosa de los pacientes para detectar cualquier signo de intolerancia que pudiera manifestarse durante el período de infusión.

Algunas reacciones anafilácticas, o hasta un choque, pueden aparecer con más frecuencia:

- en el caso de un caudal elevado de infusión intravenosa (ver la sección 4.2),
- en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA; sobre todo, durante la primera infusión de IgIV o si el tratamiento anterior con este medicamento se administró hace más de 8 semanas.

Normalmente, las complicaciones potenciales se pueden evitar asegurándose de que:

- el caudal de infusión se controla cuidadosamente;
- la dosis de IgIV se tolera, lo cual puede comprobarse mediante la administración de una infusión inicial lenta (1 mL/kg/h);
- se tiene en cuenta el contenido de glucosa (100 mg/mL de IgG) en caso de diabetes, dieta baja en azúcares o diabetes latente (en la que puede aparecer una glucosuria transitoria);
- se hace un estricto seguimiento de los pacientes durante todo el período de infusión para detectar posibles síntomas de intolerancia. Al finalizar la administración, los pacientes se deberán mantener en observación al menos 20 minutos. Si se trata de la primera infusión con IgIV, los pacientes se deberán mantener en observación al menos 1 hora tras la administración.

La infusión se deberá interrumpir inmediatamente en caso de reacción alérgica o anafiláctica. En caso de choque, se deberá aplicar el tratamiento médico estándar correspondiente.

En todos los pacientes, la administración de Tegeline requiere:

- una hidratación adecuada antes de iniciar la infusión de Tegeline,
- un seguimiento diario de la diuresis durante el tratamiento,
- una medición de los niveles de creatinina sérica y de la uremia antes y durante el tratamiento,
- evitar el uso concomitante de diuréticos de asa o de medicamentos nefrotóxicos.

Hipersensibilidad

Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad son raras. Estas pueden producirse en casos muy raros de deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA.

En muy raras ocasiones, la IgIV puede provocar una caída repentina de la presión arterial con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron previamente el tratamiento con IgIV.

Tromboembolia

Hay pruebas clínicas de una relación entre la administración de IgIV y la aparición de reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone están relacionadas con un incremento relativo de la viscosidad de la sangre producido por la administración de una cantidad elevada de inmunoglobulina a pacientes de riesgo. Deben tomarse todas las precauciones al recetar la infusión de IgIV en pacientes obesos y pacientes con factores de riesgo preexistentes de episodios trombóticos (edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de vasculopatía o episodios trombóticos, pacientes con trombofilia adquirida o hereditaria, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave y pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad de la sangre).

En los pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas, los productos con IgIV deben administrarse a la velocidad mínima de infusión y en la mínima dosis posible.

Insuficiencia renal aguda

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda en pacientes sometidos a terapia con IgIV. En la mayor parte de los casos, se identificaron factores de riesgo, como insuficiencia renal previa, diabetes, hipovolemia, obesidad, hipertensión arterial, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o una edad superior a los 65 años.

En los pacientes con factores de riesgo de insuficiencia renal, deberá administrarse la dosis mínima eficaz de TEGELINE y reducirse la velocidad de infusión. Según la indicación clínica, las dosis de TEGELINE pueden fraccionarse, en particular en las indicaciones en las que las dosis administradas son más elevadas, y puede considerarse una prolongación del intervalo entre los tratamientos.

En caso de insuficiencia renal, debe plantearse la interrupción de la administración de Tegeline.

Si bien estos casos de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos de inmunoglobulina humana normal, que contienen diversos excipientes, como sacarosa, glucosa o maltosa, se ha observado que los que utilizan la sacarosa como estabilizante representan una gran parte del número total. En los pacientes de riesgo, debe considerarse el uso de preparados de IgIV que no contengan estos excipientes. Tegeline contiene sacarosa.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la administración de inmunoglobulinas humanas normales, el incremento transitorio de la concentración de los diferentes anticuerpos transferidos puede dar lugar a la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas.

Este medicamento contiene anticuerpos antieritrocitarios, por lo que es posible que su administración provoque un resultado positivo en la prueba de Coombs de manera transitoria.

Agentes transmisibles

Cuando se administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no se pueden excluir totalmente las enfermedades infecciosas por la transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a los patógenos de naturaleza aún desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce a través de:

- una selección de los donantes mediante una entrevista médica y las pruebas de detección de los tres virus patogénicos principales (VIH, VHB y VHC) en cada donación individual;
- el análisis de las mezclas de plasma para detectar el material genómico del virus de la hepatitis C;
- los procedimientos de inactivación y/o eliminación incluidos en el proceso de producción que se hayan validado a través de un virus modelo y se consideren eficaces para el VIH, el VHB y el VHC.

Los procedimientos de inactivación y/o eliminación de virus pueden tener un efecto limitado contra determinados virus sin envoltura particularmente resistentes. Este medicamento contiene sodio y sacarosa.

Este medicamento contiene 0.35 mmol (o 8 mg) de sodio por cada 10 mL, lo cual se debe tener en cuenta en el caso de pacientes con una dieta estricta baja en sal. Este medicamento contiene 1 g de sacarosa por cada 10 mL, lo cual se debe tener en cuenta en la ración diaria en caso de dieta baja en azúcares o diabetes.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos

El uso concomitante de medicamentos que presentan una toxicidad renal aumenta el riesgo de insuficiencia renal aguda. Si tal combinación es necesaria durante el tratamiento con IgIV, se debe garantizar una hidratación adecuada y el seguimiento biológico de los valores renales.

Los medicamentos con un potencial nefrotóxico están representados principalmente por los medios de contraste yodados, los antiinflamatorios no esteroideos, los aminosidos, los organoplatinados, las dosis elevadas de metotrexato, la ciclosporina, el tacrolimus, algunos antiparasitarios como la pentamidina o algunos antivirales como el foscarnet, los «ciclovirs».

En asociación con un diurético del asa, se incrementa el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular al iniciar o aumentar la posología de un tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora, un antagonista del receptor de angiotensina II o un inhibidor directo de la renina.

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede afectar la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados; por ejemplo, las vacunas contra el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela. Tras la administración de este producto, debe transcurrir un lapso de al menos 6 semanas (preferiblemente 3 meses) antes de administrar vacunas con virus vivos atenuados.

Es posible que se necesite repetir la prueba de anticuerpos protectores tras la vacuna en aquellos pacientes a los que se les hayan administrado vacunas con virus vivos atenuados (sarampión, rubéola, paperas, varicela) durante las 2 semanas previas a la infusión de este producto con el fin de recurrir a dosis de recuerdo de las vacunas correspondientes si fuera necesario.

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 con la siguiente información:

- Modificación de dosificación.
- Nueva vía de administración.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.

Nueva dosificación:

Posología

La dosis y el régimen de dosis dependen de la indicación (terapia de sustitución o inmunomodulación) y de la semivida de la inmunoglobulina humana normal intravenosa (IgIV) *in vivo* en pacientes con inmunodeficiencia.

En los pacientes obesos con un índice de masa corporal ≥ 30 , la dosis terapéutica de Tegeline que se administra en caso de inmunomodulación debe reducirse un 20% o adaptarse al peso magro para evitar complicaciones renales agudas asociadas al aumento de la presión oncótica y de la viscosidad sanguínea. Esta medida no exime de observar una estrecha vigilancia de la función renal.

Tenga en cuenta las siguientes indicaciones con respecto al régimen de dosificación:

- Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen de dosificación debe alcanzar un nivel residual de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de al menos 6 g/L. En caso de infecciones persistentes, los niveles residuales de IgG se pueden aumentar a 8 o 10 g/L. Se necesitan entre 3 y 6 meses a partir del inicio de la terapia para obtener el equilibrio. La dosis recomendada al inicio del tratamiento es de 0,4-0,8 g/kg en función de las circunstancias (infección), seguida de al menos 0,2 g/kg cada 3 semanas. La dosis necesaria para obtener niveles residuales de 6 g/L es de aproximadamente 0,3 g/kg/mes con un rango de 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo entre las dosis varía entre

15 días y 1 mes. Si el paciente desarrolla infecciones, se necesitará administrar infusiones con mayor frecuencia.

En los tratamientos de sustitución de inmunodeficiencia primaria, las concentraciones de suero de IgG se deben medir antes de cada infusión con el fin de supervisar la actividad del tratamiento y, si procede, ajustar la dosis o el intervalo de administración.

- **Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia secundaria:**
La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada 3 o 4 semanas con el fin de mantener niveles residuales de IgG (medidos antes de la siguiente infusión de IgIV) de entre 4 y 6 g/L como mínimo.

La terapia de sustitución en los casos de inmunodeficiencia primaria y secundaria se puede administrar en el domicilio de los pacientes tratados previamente con TEGELINE en el hospital durante un período mínimo de 6 meses y sin efectos adversos. El inicio y la supervisión de la administración deberán quedar a cargo del personal de enfermería o de una persona expresamente formada por el equipo del hospital responsable del paciente.

- **Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI):**
Para el tratamiento inicial, la dosis es de 0,8-1 g/kg/día el primer día, que se puede repetir el día 3, o de 0,4 g/kg al día durante un período de entre 2 y 5 días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída de trombocitopenia grave.

- **Síndrome de Guillain-Barré en adultos:**
La dosis es de 0,4 g/kg/día durante 5 días.

- **Neuropatía motora multifocal (NMM):**
La posología en el tratamiento inicial es de 2 g/kg administrados durante un período de entre 2 y 5 días, cada 4 semanas durante 6 meses.

La posología en el tratamiento de mantenimiento es de 2 g/kg administrados durante un período de entre 2 y 5 días. El intervalo entre las administraciones de TEGELINE y la duración del tratamiento de mantenimiento se debe adaptar al tiempo transcurrido hasta la reaparición de los síntomas en cada paciente individual.

Si no se observan efectos terapéuticos, el tratamiento con TEGELINE se podrá interrumpir una vez transcurridos al menos 3 meses y después de un máximo de 6 meses de tratamiento.

- **Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (PDIC):**
La posología de 2,0 g/kg administrada por un periodo de 5 días cada 4 semanas, durante un máximo de 4 meses, depende de la respuesta al tratamiento.
Se deberá evaluar la ausencia de efecto terapéutico después de cada ciclo de tratamiento y se considerará la interrupción del tratamiento tras 3 meses de tratamiento ineficaz.
- **Tratamiento de brotes agudos de miastenia:**
La posología recomendada habitualmente es de 1 g/kg, administrada en un día.
- **Enfermedad de Kawasaki:**
Se debe administrar entre 1,6 y 2,0 g/kg en diferentes dosis durante un período de entre 2 y 5 días, o bien 2,0 g/kg en una única dosis. Los pacientes deben recibir un tratamiento paralelo de ácido acetilsalicílico.

Posología y forma de administración:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones	Tratamiento asociado
Terapia de sustitución: Inmunodeficiencia primaria	- Dosis inicial: 0,4-0,8 g/kg - Dosis de mantenimiento: 0,2-0,8 g/kg	Cada 2-4 semanas para obtener niveles residuales de IgG de al menos 6 g/L. En caso de infecciones persistentes, los niveles residuales de IgG se pueden aumentar a 8 o 10 g/L.	
Inmunodeficiencia secundaria	0,2-0,4 g/kg	cada 3-4 semanas para obtener niveles residuales de IgG de al menos 4-6 g/L.	
Inmunomodulación: Púrpura trombocitopénica idiopática	0,8-1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el día 1, con posibilidad de repetir el tratamiento 1 vez en un plazo de 3 días durante 2-5 días	
Síndrome de Guillain-Barré en adultos	0,4 g/kg/día	durante 5 días	

Neuropatía motora multifocal (NMM)	- Dosis inicial: 2 g/kg durante 2-5 días	cada 4 semanas durante 6 meses	
	- Dosis de mantenimiento: 2 g/kg durante 2-5 días	El intervalo entre las administraciones y la duración del tratamiento de mantenimiento se debe adaptar al tiempo transcurrido hasta la reaparición de los síntomas en cada paciente individual.	
Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (PDIC)	2 g/kg durante 5 días	cada 4 semanas durante un máximo de 4 meses según la respuesta al tratamiento	
Brote agudo de miastenia	1 g/kg en 1 día	En una dosis única	
Enfermedad de Kawasaki	1,6-2,0 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2-5 días en una dosis	ácido acetilsalicílico

Nueva vía de administración:

Forma de administración

Tegeline se presenta como un polvo que se debe reconstituir con agua para inyecciones en el momento de la administración.

La IgIV sólo se debe administrar por vía intravenosa, y en una infusión única, inmediatamente después de la reconstitución.

El caudal se debe ajustar en función de la tolerabilidad clínica y no debe exceder la cantidad de 1 mL/kg/h durante la primera media hora. Posteriormente se puede aumentar gradualmente hasta alcanzar un máximo de 4 mL/kg/h.

No utilice la solución si presenta un aspecto turbio o contiene sedimentos.

En los pacientes con factores de riesgo de insuficiencia renal, deberá administrarse la dosis mínima eficaz de Tegeline y reducirse la velocidad de infusión. Según la indicación clínica, las dosis de Tegeline pueden fraccionarse, en particular en las indicaciones en las que las dosis administradas son más elevadas, y puede considerarse una prolongación del intervalo entre los tratamientos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones:

- Niños con sida congénito e infecciones recurrentes.
- Púrpura trombocitopénico primario idiopático.
- Síndrome de guillain barré.
- Enfermedad de kawasaki.
- Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:
 - Agamaglobulinemia congénita o hipogamaglobulinemia
 - Inmunodeficiencia variable común
 - Inmunodeficiencia severa combinada
- Síndrome de Wiskott Aldrich.
- Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
- Trasplante de médula ósea alogénica.
- Coadyuvante en el manejo de la Neuropatía Motora Multifocal NMM
- Indicado en el tratamiento de Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD)

Las demás indicaciones solicitadas no son aceptadas por cuanto la información allegada no muestra la real evidencia clínica de su efectividad.

Nuevas precauciones y advertencias especiales de empleo:

Tegeline contiene 100 mg de sacarosa por mL como excipiente. Si bien se han asociado casos de disfunción renal e insuficiencia renal aguda con el uso de muchos de los productos de IgIV comercializados, aquellos que contienen sacarosa como excipiente representan una gran parte del número total. Más adelante figura información adicional sobre la insuficiencia renal aguda.

Un diagnóstico de neuropatía motora multifocal (NMM) requiere un examen clínico en un centro de referencia certificado para neuropatías periféricas o enfermedades neuromusculares.

El tratamiento de la poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) con Tegeline se debe iniciar por recomendación de un centro de referencia certificado para neuropatías periféricas o enfermedades neuromusculares.

Para la indicación “Tratamiento de brotes agudos de miastenia”, se recomienda la opinión de un centro de referencia certificado para neuropatías periféricas o enfermedades neuromusculares después de iniciar el tratamiento.

Algunas reacciones adversas graves al medicamento pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. Por lo tanto, se debe respetar estrictamente el caudal de infusión recomendado indicado en la sección 2. También se debe realizar un seguimiento exhaustivo y una observación cuidadosa de los pacientes para detectar cualquier signo de intolerancia que pudiera manifestarse durante el período de infusión.

Algunas reacciones anafilácticas, o hasta un choque, pueden aparecer con más frecuencia:

- en el caso de un caudal elevado de infusión intravenosa (ver la sección 4.2),
- en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA; sobre todo, durante la primera infusión de IgIV o si el tratamiento anterior con este medicamento se administró hace más de 8 semanas.

Normalmente, las complicaciones potenciales se pueden evitar asegurándose de que:

- el caudal de infusión se controla cuidadosamente;
- la dosis de IgIV se tolera, lo cual puede comprobarse mediante la administración de una infusión inicial lenta (1 mL/kg/h);
- se tiene en cuenta el contenido de glucosa (100 mg/mL de IgG) en caso de diabetes, dieta baja en azúcares o diabetes latente (en la que puede aparecer una glucosuria transitoria);
- se hace un estricto seguimiento de los pacientes durante todo el período de infusión para detectar posibles síntomas de intolerancia. Al finalizar la administración, los pacientes se deberán mantener en observación al menos 20 minutos. Si se trata de la primera infusión con IgIV, los pacientes se deberán mantener en observación al menos 1 hora tras la administración.

La infusión se deberá interrumpir inmediatamente en caso de reacción alérgica o anafiláctica. En caso de choque, se deberá aplicar el tratamiento médico estándar correspondiente.

En todos los pacientes, la administración de TEGELINE requiere:

- una hidratación adecuada antes de iniciar la infusión de TEGELINE,
- un seguimiento diario de la diuresis durante el tratamiento,
- una medición de los niveles de creatinina sérica y de la uremia antes y durante el tratamiento,
- evitar el uso concomitante de diuréticos de asa o de medicamentos nefrotóxicos (ver sección 4.5).

Hipersensibilidad

Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad son raras. Estas pueden producirse en casos muy raros de deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA. En muy raras ocasiones, la IgIV puede provocar una caída repentina de la presión arterial con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron previamente el tratamiento con IgIV.

Tromboembolia

Hay pruebas clínicas de una relación entre la administración de IgIV y la aparición de reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone están relacionadas con un incremento relativo de la viscosidad de la sangre producido por la administración de una cantidad elevada de inmunoglobulina a pacientes de riesgo. Deben tomarse todas las precauciones al recetar la infusión de IgIV en pacientes obesos y pacientes con factores de riesgo preexistentes de episodios trombóticos (edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de vasculopatía o episodios trombóticos, pacientes con trombofilia adquirida o hereditaria, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave y pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad de la sangre).

En los pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas, los productos con IgIV deben administrarse a la velocidad mínima de infusión y en la mínima dosis posible.

Insuficiencia renal aguda

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda en pacientes sometidos a terapia con IgIV. En la mayor parte de los casos, se identificaron factores de riesgo, como insuficiencia renal previa, diabetes, hipovolemia, obesidad, hipertensión arterial, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o una edad superior a los 65 años.

En los pacientes con factores de riesgo de insuficiencia renal, deberá administrarse la dosis mínima eficaz de Tegeline y reducirse la velocidad de infusión. Según la indicación clínica, las dosis de Tegeline pueden fraccionarse, en particular en las indicaciones en las que las dosis administradas son más elevadas, y puede considerarse una prolongación del intervalo entre los tratamientos.

En caso de insuficiencia renal, debe plantearse la interrupción de la administración de Tegeline.

Si bien estos casos de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos de inmunoglobulina humana normal, que contienen diversos excipientes, como sacarosa, glucosa o maltosa, se ha

observado que los que utilizan la sacarosa como estabilizante representan una gran parte del número total. En los pacientes de riesgo, debe considerarse el uso de preparados de IgIV que no contengan estos excipientes. Tegeline contiene sacarosa.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la administración de inmunoglobulinas humanas normales, el incremento transitorio de la concentración de los diferentes anticuerpos transferidos puede dar lugar a la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas.

Este medicamento contiene anticuerpos antieritrocitarios, por lo que es posible que su administración provoque un resultado positivo en la prueba de Coombs de manera transitoria.

Agentes transmisibles

Cuando se administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no se pueden excluir totalmente las enfermedades infecciosas por la transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a los patógenos de naturaleza aún desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce a través de:

- Una selección de los donantes mediante una entrevista médica y las pruebas de detección de los tres virus patogénicos principales (VIH, VHB y VHC) en cada donación individual;
- El análisis de las mezclas de plasma para detectar el material genómico del virus de la hepatitis C;
- Los procedimientos de inactivación y/o eliminación incluidos en el proceso de producción que se hayan validado a través de un virus modelo y se consideren eficaces para el VIH, el VHB y el VHC.

Los procedimientos de inactivación y/o eliminación de virus pueden tener un efecto limitado contra determinados virus sin envoltura particularmente resistentes. Este medicamento contiene sodio y sacarosa.

Este medicamento contiene 0.35 mmol (o 8 mg) de sodio por cada 10 mL, lo cual se debe tener en cuenta en el caso de pacientes con una dieta estricta baja en sal. Este medicamento contiene 1 g de sacarosa por cada 10 mL, lo cual se debe tener en cuenta en la ración diaria en caso de dieta baja en azúcares o diabetes.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos

El uso concomitante de medicamentos que presentan una toxicidad renal aumenta el riesgo de insuficiencia renal aguda. Si tal combinación es necesaria durante el tratamiento con IgIV, se debe garantizar una hidratación adecuada y el seguimiento biológico de los valores renales.

Los medicamentos con un potencial nefrotóxico están representados principalmente por los medios de contraste yodados, los antiinflamatorios no esteroideos, los aminosidos, los organoplatinicos, las dosis elevadas de metotrexato, la ciclosporina, el tacrolimus, algunos antiparasitarios como la pentamidina o algunos antivirales como el foscarnet, los «ciclovirs».

En asociación con un diurético del asa, se incrementa el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular al iniciar o aumentar la posología de un tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora, un antagonista del receptor de angiotensina II o un inhibidor directo de la renina.

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede afectar la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados; por ejemplo, las vacunas contra el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela. Tras la administración de este producto, debe transcurrir un lapso de al menos 6 semanas (preferiblemente 3 meses) antes de administrar vacunas con virus vivos atenuados.

Es posible que se necesite repetir la prueba de anticuerpos protectores tras la vacuna en aquellos pacientes a los que se les hayan administrado vacunas con virus vivos atenuados (sarampión, rubéola, paperas, varicela) durante las 2 semanas previas a la infusión de este producto con el fin de recurrir a dosis de recuerdo de las vacunas correspondientes si fuera necesario.

Adicionalmente, el interesado debe ajustar el inserto y el resumen de las características del producto a la información aprobada.

3.3.7 TEGELINE® 5g/100mL

Expediente : 20056093
 Radicado : 2016138413
 Fecha : 04/10/2016
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial por 100mL contiene 5g de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reposición en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas.

Inmunodeficiencia variable común. Inmunodeficiencia combinada grave. Síndrome de Wiskott - Aldrich.

Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con alto riesgo de hemorragia o antes de ser sometidos a cirugía para corregir la cifra de plaquetas. Síndrome de Guillain Barré. Enfermedad de Kawasaki. Trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Este medicamento está contra-indicado en las situaciones siguientes: hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en los pacientes que presentan una deficiencia en IGA y con anticuerpos circulantes anti-IGA; hipersensibilidad conocida a algunos de los constituyentes de la preparación. Precauciones y advertencias. Para establecer el diagnóstico de neuropatía motora multifocal (NMM), se debe realizar previamente una experticia clínica ante un centro de referencia para las neuropatías periféricas o las enfermedades neuromusculares. El inicio del tratamiento con tegeline de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PIDC) se debe realizar después del concepto de un centro de referencia dedicado a las neuropatías periféricas o las enfermedades neuromusculares. Algunos efectos secundarios pueden estar asociados al flujo de la administración. Se debe respetar el flujo y los pacientes deben permanecer bajo vigilancia durante todo el tiempo de la perfusión con el fin de detectar eventuales signos de intolerancia. El riesgo de reacciones anafilácticas, incluso estado de choque, es muy frecuente: en caso de perfusión intravenosa rápida en los pacientes hipo o agammaglobulinémicos con o sin déficit de IGA y más particularmente después de la primera perfusión de IGIV o cuando el último tratamiento con las IGIV es de más de 8 semanas. Las verdaderas respuestas alérgicas a este medicamento son raras. En casos muy raros de deficiencia en IGA, se puede desarrollar una intolerancia a las inmunoglobulinas, donde los pacientes tienen anticuerpos anti-IGA. En raras ocasiones, las IGIV pueden inducir una caída brutal de la presión arterial asociada a una reacción anafiláctica incluso en los pacientes que han presentado una buena tolerancia a una administración anterior de IGIV. A menudo se pueden evitar las complicaciones potenciales, por lo que es deseable: vigilar de cerca el flujo de las perfusiones; asegurarse al inicio de la tolerancia de la administración de las IGIV por medio de una perfusión lenta (1 ml/kg/h); en caso de diabetes latente o una glicosuria pasajera puede ocurrir diabetes o un régimen bajo en carbohidratos, para tener en cuenta la concentración de sacarosa (2 g/g de IGG); mantener a los pacientes bajo vigilancia durante el tiempo de la perfusión con el fin de detectar eventuales signos de intolerancia. En caso de perfusión intravenosa rápida es más frecuente el riesgo de

accidentes tromboembólicos arteriales y venosos, especialmente en los sujetos con riesgo vascular. Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que reciben las IGIV. En la mayoría de los casos, se identificaron factores de riesgo cuando existe una insuficiencia renal pre-existente, diabetes, hipovolemia, obesidad, toma de medicamentos nefróticos o una edad superior a 65 años. En los pacientes la administración de IGIV impone: una correcta hidratación antes de la administración del IGIV, vigilar la diuresis, dosificar la creatinina, evitar asociar diurética de asa. Aunque estos casos de insuficiencia renal han estado asociados al uso de varias especialidades de IGIV, las que contienen sacarosa como estabilizante representan la gran parte. También en los pacientes con riesgo, se debe contemplar la posibilidad del uso de las preparaciones de IGIV que no contienen sacarosa. En caso de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, es conveniente interrumpir de inmediato la perfusión. En caso de shock, se debe seguir el tratamiento sintomático instaurado. Se debe mantener al paciente bajo observación por lo menos 20 minutos después de haber terminado la perfusión. En el caso de la primera perfusión de IGIV, se debe mantener el paciente bajo observación durante al menos 1 hora después de finalizar la perfusión. El riesgo de transmisión de agentes infecciosos, incluso aquellos que es desconocida su naturaleza, no puede ser definitivamente excluido cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano. Este riesgo se limita por medio de: controles estrictos efectuados en el momento de la selección de los donadores por medio de entrevista médica y realización de análisis de diagnóstico, sobre todo en tres virus patógenos mayores, VIH, VHC, VHB; la búsqueda del material genómico del virus de la hepatitis C en el pool de plasma el procedimiento de extracción/purificación que incluye las etapas de eliminación y (o) de inactivación viral cuya capacidad fue validada para el VIH, el VHB y el VHC, con la ayuda de modelos de virus. La eficacia de la eliminación y/o de la inactivación viral queda limitada respecto a algunos virus sin envoltura que son particularmente resistentes. Este medicamento contiene 8 mg de sodio por 10 ml: para tener en cuenta en las personas que siguen una dieta estricta baja en sal.

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

- Modificación de dosificación.
- Nueva vía de administración.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión AR/10E410/05.
- RCP Versión: AR/10E409/04

Nueva dosificación:

Posología

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 30 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



La dosis y el régimen de dosis dependen de la indicación (terapia de sustitución o inmunomodulación) y de la semivida de la inmunoglobulina humana normal intravenosa (IgIV) *in vivo* en pacientes con inmunodeficiencia.

En los pacientes obesos con un índice de masa corporal ≥ 30 , la dosis terapéutica de Tegeline que se administra en caso de inmunomodulación debe reducirse un 20% o adaptarse al peso magro para evitar complicaciones renales agudas asociadas al aumento de la presión oncótica y de la viscosidad sanguínea. Esta medida no exime de observar una estrecha vigilancia de la función renal.

Tenga en cuenta las siguientes indicaciones con respecto al régimen de dosificación:

- Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen de dosificación debe alcanzar un nivel residual de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de al menos 6 g/L. En caso de infecciones persistentes, los niveles residuales de IgG se pueden aumentar a 8 o 10 g/L. Se necesitan entre 3 y 6 meses a partir del inicio de la terapia para obtener el equilibrio. La dosis recomendada al inicio del tratamiento es de 0,4-0,8 g/kg en función de las circunstancias (infección), seguida de al menos 0,2 g/kg cada 3 semanas. La dosis necesaria para obtener niveles residuales de 6 g/L es de aproximadamente 0,3 g/kg/mes con un rango de 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo entre las dosis varía entre 15 días y 1 mes. Si el paciente desarrolla infecciones, se necesitará administrar infusiones con mayor frecuencia.

En los tratamientos de sustitución de inmunodeficiencia primaria, las concentraciones de suero de IgG se deben medir antes de cada infusión con el fin de supervisar la actividad del tratamiento y, si procede, ajustar la dosis o el intervalo de administración.

- Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia secundaria:

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada 3 o 4 semanas con el fin de mantener niveles residuales de IgG (medidos antes de la siguiente infusión de IgIV) de entre 4 y 6 g/L como mínimo.

La terapia de sustitución en los casos de inmunodeficiencia primaria y secundaria se puede administrar en el domicilio de los pacientes tratados previamente con TEGELINE en el hospital durante un período mínimo de 6 meses y sin efectos adversos. El inicio y la supervisión de la administración deberán quedar a cargo del personal de enfermería o de una persona expresamente formada por el equipo del hospital responsable del paciente.

- Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI):

Para el tratamiento inicial, la dosis es de 0,8-1 g/kg/día el primer día, que se puede repetir el día 3, o de 0,4 g/kg al día durante un período de entre 2 y 5 días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída de trombocitopenia grave.

- Tratamiento de la retinocoroidopatía de Birdshot:
La dosis inicial es de 1,6 g/kg durante un período de entre 2 y 4 días, cada 4 semanas durante 6 meses. Las dosis de mantenimiento son de 1,2 g/kg durante un período de entre 2 y 4 días y en intervalos de entre 4 y 10 semanas.

- Síndrome de Guillain-Barré en adultos:
La dosis es de 0,4 g/kg/día durante 5 días.

- Neuropatía motora multifocal (NMM):
La posología en el tratamiento inicial es de 2 g/kg administrados durante un período de entre 2 y 5 días, cada 4 semanas durante 6 meses.

La posología en el tratamiento de mantenimiento es de 2 g/kg administrados durante un período de entre 2 y 5 días. El intervalo entre las administraciones de TEGELINE y la duración del tratamiento de mantenimiento se debe adaptar al tiempo transcurrido hasta la reaparición de los síntomas en cada paciente individual.

Si no se observan efectos terapéuticos, el tratamiento con TEGELINE se podrá interrumpir una vez transcurridos al menos 3 meses y después de un máximo de 6 meses de tratamiento.

- Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (PDIC):
La posología de 2,0 g/kg administrada por un periodo de 5 días cada 4 semanas, durante un máximo de 4 meses, depende de la respuesta al tratamiento. Se deberá evaluar la ausencia de efecto terapéutico después de cada ciclo de tratamiento y se considerará la interrupción del tratamiento tras 3 meses de tratamiento ineficaz.

- Tratamiento de brotes agudos de miastenia:
La posología recomendada habitualmente es de 1 g/kg, administrada en un día.

- Enfermedad de Kawasaki:
Se debe administrar entre 1,6 y 2,0 g/kg en diferentes dosis durante un período de entre 2 y 5 días, o bien 2,0 g/kg en una única dosis. Los pacientes deben recibir un tratamiento paralelo de ácido acetilsalicílico.

Posología y forma de administración:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones	Tratamiento asociado
Terapia de sustitución: Inmunodeficiencia primaria	- Dosis inicial: 0,4-0,8 g/kg	Cada 2-4 semanas para obtener niveles residuales de IgG de al menos 6 g/L. En caso de infecciones persistentes, los niveles residuales de IgG se pueden aumentar a 8 o 10 g/L.	
Inmunodeficiencia secundaria	- Dosis de mantenimiento: 0,2-0,8 g/kg 0,2-0,4 g/kg		
Inmunomodulación: Púrpura trombocitopénica idiopática	0,8-1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el día 1, con posibilidad de repetir el tratamiento 1 vez en un plazo de 3 días durante 2-5 días	
Retinocoroiditis de Birdshot	- Dosis inicial: 1,6 g/kg durante 2-4 días - Dosis de mantenimiento: 1,2 g/kg durante 2-4 días	cada 4 semanas durante 6 meses cada 4-10 semanas	
Síndrome de Guillain-Barré en adultos	0,4 g/kg/día		
Neuropatía motora multifocal (NMM)	- Dosis inicial: 2 g/kg durante 2-5 días - Dosis de mantenimiento: 2 g/kg durante 2-5 días	durante 5 días cada 4 semanas durante 6 meses	
Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (PDIC)	2 g/kg durante 5 días	El intervalo entre las administraciones y la duración del tratamiento de mantenimiento se debe adaptar al tiempo transcurrido hasta la reaparición de los síntomas en cada paciente individual.	
Brotos agudos de miastenia	1 g/kg en 1 día	cada 4 semanas durante un máximo de 4 meses según la respuesta al tratamiento	
Enfermedad de Kawasaki	1,6-2,0 g/kg o 2 g/kg	En una dosis única en varias dosis durante 2-5 días en una dosis	ácido acetilsalicílico

Nueva vía de administración:

Forma de administración

Tegeline se presenta como un polvo que se debe reconstituir con agua para inyecciones en el momento de la administración.

La IgIV sólo se debe administrar por vía intravenosa, y en una infusión única, inmediatamente después de la reconstitución.

El caudal se debe ajustar en función de la tolerabilidad clínica y no debe exceder la cantidad de 1 mL/kg/h durante la primera media hora. Posteriormente se puede aumentar gradualmente hasta alcanzar un máximo de 4 mL/kg/h.

No utilice la solución si presenta un aspecto turbio o contiene sedimentos.

En los pacientes con factores de riesgo de insuficiencia renal, deberá administrarse la dosis mínima eficaz de Tegeline y reducirse la velocidad de infusión. Según la indicación clínica, las dosis de Tegeline pueden fraccionarse, en particular en las indicaciones en las que las dosis administradas son más elevadas, y puede considerarse una prolongación del intervalo entre los tratamientos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

Nuevas indicaciones:

- Terapia de sustitución en:
 - la inmunodeficiencia primaria con hipogammaglobulinemia o inmunodeficiencia humoral funcional,
 - los niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes,
 - la inmunodeficiencia secundaria de inmunidad humoral y, en particular:
 - La leucemia linfática crónica o mieloma con hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes,
 - el trasplante alogénico de médula ósea con hipogammaglobulinemia asociada con una infección.
- Inmunomodulación:
 - púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en adultos o niños con alto riesgo de sangrado o antes de pasar por quirófano o recibir algún tratamiento médico, para corregir el recuento plaquetario,
 - retinocoroidopatía de Birdshot,
 - síndrome de Guillain-Barré en adultos,
 - neuropatía motora multifocal (NMM),

- polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC),
- brotes agudos de miastenia.

Enfermedad de Kawasaki

Nuevas precauciones y advertencias especiales de empleo:

Tegeline contiene 100 mg de sacarosa por mL como excipiente. Si bien se han asociado casos de disfunción renal e insuficiencia renal aguda con el uso de muchos de los productos de IgIV comercializados, aquellos que contienen sacarosa como excipiente representan una gran parte del número total. Más adelante figura información adicional sobre la insuficiencia renal aguda.

Un diagnóstico de neuropatía motora multifocal (NMM) requiere un examen clínico en un centro de referencia certificado para neuropatías periféricas o enfermedades neuromusculares.

El tratamiento de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) con Tegeline se debe iniciar por recomendación de un centro de referencia certificado para neuropatías periféricas o enfermedades neuromusculares.

Para la indicación “Tratamiento de brotes agudos de miastenia”, se recomienda la opinión de un centro de referencia certificado para neuropatías periféricas o enfermedades neuromusculares después de iniciar el tratamiento.

Algunas reacciones adversas graves al medicamento pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. Por lo tanto, se debe respetar estrictamente el caudal de infusión recomendado indicado en la sección 2. También se debe realizar un seguimiento exhaustivo y una observación cuidadosa de los pacientes para detectar cualquier signo de intolerancia que pudiera manifestarse durante el período de infusión.

Algunas reacciones anafilácticas, o hasta un choque, pueden aparecer con más frecuencia:

- en el caso de un caudal elevado de infusión intravenosa (ver la sección 4.2),
- en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA; sobre todo, durante la primera infusión de IgIV o si el tratamiento anterior con este medicamento se administró hace más de 8 semanas.

Normalmente, las complicaciones potenciales se pueden evitar asegurándose de que:

- el caudal de infusión se controla cuidadosamente;

- la dosis de IgIV se tolera, lo cual puede comprobarse mediante la administración de una infusión inicial lenta (1 mL/kg/h);
- se tiene en cuenta el contenido de glucosa (100 mg/mL de IgG) en caso de diabetes, dieta baja en azúcares o diabetes latente (en la que puede aparecer una glucosuria transitoria);
- se hace un estricto seguimiento de los pacientes durante todo el período de infusión para detectar posibles síntomas de intolerancia. Al finalizar la administración, los pacientes se deberán mantener en observación al menos 20 minutos. Si se trata de la primera infusión con IgIV, los pacientes se deberán mantener en observación al menos 1 hora tras la administración.

La infusión se deberá interrumpir inmediatamente en caso de reacción alérgica o anafiláctica. En caso de choque, se deberá aplicar el tratamiento médico estándar correspondiente.

En todos los pacientes, la administración de TEGELINE requiere:

- una hidratación adecuada antes de iniciar la infusión de TEGELINE,
- un seguimiento diario de la diuresis durante el tratamiento,
- una medición de los niveles de creatinina sérica y de la uremia antes y durante el tratamiento,
- evitar el uso concomitante de diuréticos de asa o de medicamentos nefrotóxicos (ver sección 4.5).

Hipersensibilidad

Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad son raras. Estas pueden producirse en casos muy raros de deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA.

En muy raras ocasiones, la IgIV puede provocar una caída repentina de la presión arterial con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron previamente el tratamiento con IgIV.

Tromboembolia

Hay pruebas clínicas de una relación entre la administración de IgIV y la aparición de reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone están relacionadas con un incremento relativo de la viscosidad de la sangre producido por la administración de una cantidad elevada de inmunoglobulina a pacientes de riesgo. Deben tomarse todas las precauciones al recetar la infusión de IgIV en pacientes obesos y pacientes con factores de riesgo preexistentes de episodios trombóticos (edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de vasculopatía o episodios trombóticos, pacientes con trombofilia adquirida o hereditaria, pacientes con periodos prolongados de inmovilización,

- Una selección de los donantes mediante una entrevista médica y las pruebas de detección de los tres virus patogénicos principales (VIH, VHB y VHC) en cada donación individual;
- El análisis de las mezclas de plasma para detectar el material genómico del virus de la hepatitis C;
- Los procedimientos de inactivación y/o eliminación incluidos en el proceso de producción que se hayan validado a través de un virus modelo y se consideren eficaces para el VIH, el VHB y el VHC.

Los procedimientos de inactivación y/o eliminación de virus pueden tener un efecto limitado contra determinados virus sin envoltura particularmente resistentes. Este medicamento contiene sodio y sacarosa.

Este medicamento contiene 0.35 mmol (o 8 mg) de sodio por cada 10 mL, lo cual se debe tener en cuenta en el caso de pacientes con una dieta estricta baja en sal. Este medicamento contiene 1 g de sacarosa por cada 10 mL, lo cual se debe tener en cuenta en la ración diaria en caso de dieta baja en azúcares o diabetes.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos

El uso concomitante de medicamentos que presentan una toxicidad renal aumenta el riesgo de insuficiencia renal aguda. Si tal combinación es necesaria durante el tratamiento con IgIV, se debe garantizar una hidratación adecuada y el seguimiento biológico de los valores renales.

Los medicamentos con un potencial nefrotóxico están representados principalmente por los medios de contraste yodados, los antiinflamatorios no esteroideos, los aminosidos, los organoplatinados, las dosis elevadas de metotrexato, la ciclosporina, el tacrolimus, algunos antiparasitarios como la pentamidina o algunos antivirales como el foscarnet, los «ciclovirs».

En asociación con un diurético del asa, se incrementa el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular al iniciar o aumentar la posología de un tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora, un antagonista del receptor de angiotensina II o un inhibidor directo de la renina.

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede afectar la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados; por ejemplo, las vacunas contra el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela. Tras la administración de este producto, debe transcurrir un lapso de al menos 6 semanas (preferiblemente 3 meses) antes de administrar vacunas con virus vivos atenuados.

Es posible que se necesite repetir la prueba de anticuerpos protectores tras la vacuna en aquellos pacientes a los que se les hayan administrado vacunas con virus vivos atenuados (sarampión, rubéola, paperas, varicela) durante las 2 semanas previas a la infusión de este producto con el fin de recurrir a dosis de recuerdo de las vacunas correspondientes si fuera necesario

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 con la siguiente información:

- Modificación de dosificación.
- Nueva vía de administración.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.

Nueva dosificación:

Posología

La dosis y el régimen de dosis dependen de la indicación (terapia de sustitución o inmunomodulación) y de la semivida de la inmunoglobulina humana normal intravenosa (IgIV) *in vivo* en pacientes con inmunodeficiencia.

En los pacientes obesos con un índice de masa corporal ≥ 30 , la dosis terapéutica de Tegeline que se administra en caso de inmunomodulación debe reducirse un 20% o adaptarse al peso magro para evitar complicaciones renales agudas asociadas al aumento de la presión oncótica y de la viscosidad sanguínea. Esta medida no exime de observar una estrecha vigilancia de la función renal.

Tenga en cuenta las siguientes indicaciones con respecto al régimen de dosificación:

- Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen de dosificación debe alcanzar un nivel residual de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de al menos 6 g/L. En caso de infecciones persistentes, los niveles residuales de IgG se pueden aumentar a 8 o 10 g/L. Se necesitan entre 3 y 6 meses a partir del inicio de la terapia para obtener el equilibrio. La dosis recomendada al inicio del tratamiento es de 0,4-0,8 g/kg en función de las circunstancias (infección), seguida de al menos 0,2 g/kg cada 3 semanas. La dosis necesaria para obtener niveles residuales de 6 g/L es de aproximadamente 0,3 g/kg/mes con un rango de 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo entre las dosis varía entre

15 días y 1 mes. Si el paciente desarrolla infecciones, se necesitará administrar infusiones con mayor frecuencia.

En los tratamientos de sustitución de inmunodeficiencia primaria, las concentraciones de suero de IgG se deben medir antes de cada infusión con el fin de supervisar la actividad del tratamiento y, si procede, ajustar la dosis o el intervalo de administración.

- **Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia secundaria:**
La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada 3 o 4 semanas con el fin de mantener niveles residuales de IgG (medidos antes de la siguiente infusión de IgIV) de entre 4 y 6 g/L como mínimo.

La terapia de sustitución en los casos de inmunodeficiencia primaria y secundaria se puede administrar en el domicilio de los pacientes tratados previamente con TEGELINE en el hospital durante un período mínimo de 6 meses y sin efectos adversos. El inicio y la supervisión de la administración deberán quedar a cargo del personal de enfermería o de una persona expresamente formada por el equipo del hospital responsable del paciente.

- **Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI):**
Para el tratamiento inicial, la dosis es de 0,8-1 g/kg/día el primer día, que se puede repetir el día 3, o de 0,4 g/kg al día durante un período de entre 2 y 5 días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída de trombocitopenia grave.

- **Síndrome de Guillain-Barré en adultos:**
La dosis es de 0,4 g/kg/día durante 5 días.

- **Neuropatía motora multifocal (NMM):**
La posología en el tratamiento inicial es de 2 g/kg administrados durante un período de entre 2 y 5 días, cada 4 semanas durante 6 meses.

La posología en el tratamiento de mantenimiento es de 2 g/kg administrados durante un período de entre 2 y 5 días. El intervalo entre las administraciones de TEGELINE y la duración del tratamiento de mantenimiento se debe adaptar al tiempo transcurrido hasta la reaparición de los síntomas en cada paciente individual.

Si no se observan efectos terapéuticos, el tratamiento con TEGELINE se podrá interrumpir una vez transcurridos al menos 3 meses y después de un máximo de 6 meses de tratamiento.

- **Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (PDIC):**
La posología de 2,0 g/kg administrada por un periodo de 5 días cada 4 semanas, durante un máximo de 4 meses, depende de la respuesta al tratamiento.
Se deberá evaluar la ausencia de efecto terapéutico después de cada ciclo de tratamiento y se considerará la interrupción del tratamiento tras 3 meses de tratamiento ineficaz.
- **Tratamiento de brotes agudos de miastenia:**
La posología recomendada habitualmente es de 1 g/kg, administrada en un día.
- **Enfermedad de Kawasaki:**
Se debe administrar entre 1,6 y 2,0 g/kg en diferentes dosis durante un período de entre 2 y 5 días, o bien 2,0 g/kg en una única dosis. Los pacientes deben recibir un tratamiento paralelo de ácido acetilsalicílico.

Posología y forma de administración:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones	Tratamiento asociado
Terapia de sustitución: Inmunodeficiencia primaria	- Dosis inicial: 0,4-0,8 g/kg - Dosis de mantenimiento: 0,2-0,8 g/kg	Cada 2-4 semanas para obtener niveles residuales de IgG de al menos 6 g/L. En caso de infecciones persistentes, los niveles residuales de IgG se pueden aumentar a 8 o 10 g/L.	
Inmunodeficiencia secundaria	0,2-0,4 g/kg	cada 3-4 semanas para obtener niveles residuales de IgG de al menos 4-6 g/L.	
Inmunomodulación: Púrpura trombocitopénica idiopática	0,8-1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el día 1, con posibilidad de repetir el tratamiento 1 vez en un plazo de 3 días durante 2-5 días	
Síndrome de Guillain-Barré en adultos	0,4 g/kg/día	durante 5 días	

Neuropatía motora multifocal (NMM)	- Dosis inicial: 2 g/kg durante 2-5 días	cada 4 semanas durante 6 meses	
	- Dosis de mantenimiento: 2 g/kg durante 2-5 días	El intervalo entre las administraciones y la duración del tratamiento de mantenimiento se debe adaptar al tiempo transcurrido hasta la reaparición de los síntomas en cada paciente individual.	
Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (PDIC)	2 g/kg durante 5 días	cada 4 semanas durante un máximo de 4 meses según la respuesta al tratamiento	
Brote agudo de miastenia	1 g/kg en 1 día	En una dosis única	
Enfermedad de Kawasaki	1,6-2,0 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2-5 días en una dosis	ácido acetilsalicílico

Nueva vía de administración:

Forma de administración

Tegeline se presenta como un polvo que se debe reconstituir con agua para inyecciones en el momento de la administración.

La IgIV sólo se debe administrar por vía intravenosa, y en una infusión única, inmediatamente después de la reconstitución.

El caudal se debe ajustar en función de la tolerabilidad clínica y no debe exceder la cantidad de 1 mL/kg/h durante la primera media hora. Posteriormente se puede aumentar gradualmente hasta alcanzar un máximo de 4 mL/kg/h.

No utilice la solución si presenta un aspecto turbio o contiene sedimentos.

En los pacientes con factores de riesgo de insuficiencia renal, deberá administrarse la dosis mínima eficaz de Tegeline y reducirse la velocidad de infusión. Según la indicación clínica, las dosis de Tegeline pueden fraccionarse, en particular en las indicaciones en las que las dosis administradas son más elevadas, y puede considerarse una prolongación del intervalo entre los tratamientos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones:

- Niños con sida congénito e infecciones recurrentes.
- Púrpura trombocitopénico primario idiopático.
- Síndrome de guillain barré.
- Enfermedad de kawasaki.
- Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:
 - Agamaglobulinemia congénita o hipogamaglobulinemia
 - Inmunodeficiencia variable común
 - Inmunodeficiencia severa combinada
- Síndrome de Wiskott Aldrich.
- Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
- Trasplante de médula ósea alogénica.
- Coadyuvante en el manejo de la Neuropatía Motora Multifocal NMM
- Indicado en el tratamiento de Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD)

Las demás indicaciones solicitadas no son aceptadas por cuanto la información allegada no muestra la real evidencia clínica de su efectividad.

Nuevas precauciones y advertencias especiales de empleo:

Tegeline contiene 100 mg de sacarosa por mL como excipiente. Si bien se han asociado casos de disfunción renal e insuficiencia renal aguda con el uso de muchos de los productos de IgIV comercializados, aquellos que contienen sacarosa como excipiente representan una gran parte del número total. Más adelante figura información adicional sobre la insuficiencia renal aguda.

Un diagnóstico de neuropatía motora multifocal (NMM) requiere un examen clínico en un centro de referencia certificado para neuropatías periféricas o enfermedades neuromusculares.

El tratamiento de la poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) con Tegeline se debe iniciar por recomendación de un centro de referencia certificado para neuropatías periféricas o enfermedades neuromusculares.

Para la indicación “Tratamiento de brotes agudos de miastenia”, se recomienda la opinión de un centro de referencia certificado para neuropatías periféricas o enfermedades neuromusculares después de iniciar el tratamiento.

Algunas reacciones adversas graves al medicamento pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. Por lo tanto, se debe respetar estrictamente el caudal de infusión recomendado indicado en la sección 2. También se debe realizar un seguimiento exhaustivo y una observación cuidadosa de los pacientes para detectar cualquier signo de intolerancia que pudiera manifestarse durante el período de infusión.

Algunas reacciones anafilácticas, o hasta un choque, pueden aparecer con más frecuencia:

- en el caso de un caudal elevado de infusión intravenosa (ver la sección 4.2),
- en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA; sobre todo, durante la primera infusión de IgIV o si el tratamiento anterior con este medicamento se administró hace más de 8 semanas.

Normalmente, las complicaciones potenciales se pueden evitar asegurándose de que:

- el caudal de infusión se controla cuidadosamente;
- la dosis de IgIV se tolera, lo cual puede comprobarse mediante la administración de una infusión inicial lenta (1 mL/kg/h);
- se tiene en cuenta el contenido de glucosa (100 mg/mL de IgG) en caso de diabetes, dieta baja en azúcares o diabetes latente (en la que puede aparecer una glucosuria transitoria);
- se hace un estricto seguimiento de los pacientes durante todo el período de infusión para detectar posibles síntomas de intolerancia. Al finalizar la administración, los pacientes se deberán mantener en observación al menos 20 minutos. Si se trata de la primera infusión con IgIV, los pacientes se deberán mantener en observación al menos 1 hora tras la administración.

La infusión se deberá interrumpir inmediatamente en caso de reacción alérgica o anafiláctica. En caso de choque, se deberá aplicar el tratamiento médico estándar correspondiente.

En todos los pacientes, la administración de TEGELINE requiere:

- una hidratación adecuada antes de iniciar la infusión de TEGELINE,
- un seguimiento diario de la diuresis durante el tratamiento,
- una medición de los niveles de creatinina sérica y de la uremia antes y durante el tratamiento,
- evitar el uso concomitante de diuréticos de asa o de medicamentos nefrotóxicos (ver sección 4.5).

Hipersensibilidad

Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad son raras. Estas pueden producirse en casos muy raros de deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA. En muy raras ocasiones, la IgIV puede provocar una caída repentina de la presión arterial con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron previamente el tratamiento con IgIV.

Tromboembolia

Hay pruebas clínicas de una relación entre la administración de IgIV y la aparición de reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone están relacionadas con un incremento relativo de la viscosidad de la sangre producido por la administración de una cantidad elevada de inmunoglobulina a pacientes de riesgo. Deben tomarse todas las precauciones al recetar la infusión de IgIV en pacientes obesos y pacientes con factores de riesgo preexistentes de episodios trombóticos (edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de vasculopatía o episodios trombóticos, pacientes con trombofilia adquirida o hereditaria, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave y pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad de la sangre).

En los pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas, los productos con IgIV deben administrarse a la velocidad mínima de infusión y en la mínima dosis posible.

Insuficiencia renal aguda

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda en pacientes sometidos a terapia con IgIV. En la mayor parte de los casos, se identificaron factores de riesgo, como insuficiencia renal previa, diabetes, hipovolemia, obesidad, hipertensión arterial, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o una edad superior a los 65 años.

En los pacientes con factores de riesgo de insuficiencia renal, deberá administrarse la dosis mínima eficaz de Tegeline y reducirse la velocidad de infusión. Según la indicación clínica, las dosis de Tegeline pueden fraccionarse, en particular en las indicaciones en las que las dosis administradas son más elevadas, y puede considerarse una prolongación del intervalo entre los tratamientos.

En caso de insuficiencia renal, debe plantearse la interrupción de la administración de Tegeline.

Si bien estos casos de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos de inmunoglobulina humana normal, que contienen diversos excipientes, como sacarosa, glucosa o maltosa, se ha

observado que los que utilizan la sacarosa como estabilizante representan una gran parte del número total. En los pacientes de riesgo, debe considerarse el uso de preparados de IgIV que no contengan estos excipientes. Tegeline contiene sacarosa.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la administración de inmunoglobulinas humanas normales, el incremento transitorio de la concentración de los diferentes anticuerpos transferidos puede dar lugar a la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas.

Este medicamento contiene anticuerpos antieritrocitarios, por lo que es posible que su administración provoque un resultado positivo en la prueba de Coombs de manera transitoria.

Agentes transmisibles

Cuando se administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no se pueden excluir totalmente las enfermedades infecciosas por la transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a los patógenos de naturaleza aún desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce a través de:

- Una selección de los donantes mediante una entrevista médica y las pruebas de detección de los tres virus patogénicos principales (VIH, VHB y VHC) en cada donación individual;
- El análisis de las mezclas de plasma para detectar el material genómico del virus de la hepatitis C;
- Los procedimientos de inactivación y/o eliminación incluidos en el proceso de producción que se hayan validado a través de un virus modelo y se consideren eficaces para el VIH, el VHB y el VHC.

Los procedimientos de inactivación y/o eliminación de virus pueden tener un efecto limitado contra determinados virus sin envoltura particularmente resistentes.

Este medicamento contiene sodio y sacarosa.

Este medicamento contiene 0.35 mmol (o 8 mg) de sodio por cada 10 mL, lo cual se debe tener en cuenta en el caso de pacientes con una dieta estricta baja en sal. Este medicamento contiene 1 g de sacarosa por cada 10 mL, lo cual se debe tener en cuenta en la ración diaria en caso de dieta baja en azúcares o diabetes.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos

El uso concomitante de medicamentos que presentan una toxicidad renal aumenta el riesgo de insuficiencia renal aguda. Si tal combinación es necesaria durante el tratamiento con IgIV, se debe garantizar una hidratación adecuada y el seguimiento biológico de los valores renales.

Los medicamentos con un potencial nefrotóxico están representados principalmente por los medios de contraste yodados, los antiinflamatorios no esteroideos, los aminosidos, los organoplatinicos, las dosis elevadas de metotrexato, la ciclosporina, el tacrolimus, algunos antiparasitarios como la pentamidina o algunos antivirales como el foscarnet, los «ciclovirs».

En asociación con un diurético del asa, se incrementa el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular al iniciar o aumentar la posología de un tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora, un antagonista del receptor de angiotensina II o un inhibidor directo de la renina.

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede afectar la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados; por ejemplo, las vacunas contra el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela. Tras la administración de este producto, debe transcurrir un lapso de al menos 6 semanas (preferiblemente 3^o meses) antes de administrar vacunas con virus vivos atenuados.

Es posible que se necesite repetir la prueba de anticuerpos protectores tras la vacuna en aquellos pacientes a los que se les hayan administrado vacunas con virus vivos atenuados (sarampión, rubéola, paperas, varicela) durante las 2 semanas previas a la infusión de este producto con el fin de recurrir a dosis de recuerdo de las vacunas correspondientes si fuera necesario.

Adicionalmente, el interesado debe ajustar el inserto y el resumen de las características del producto a la información aprobada.

3.3.8 BACTROBAN CREMA

Expediente : 227592
Radicado : 2016134660
Fecha : 23/09/2016
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Composición: Cada 100g contiene 2g de Mupirocin Calcio Micronizado equivalente a Mupirocina

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones: Tratamiento de lesiones cutaneas traumaticas infectadas secundariamente debido a cepas susceptibles de staphylococcus y streptococcus pyogenes.

Contraindicaciones: No debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Precauciones y advertencias

En el caso infrecuente de una posible reacción de sensibilización o irritación local grave con el uso de bactroban crema, se debe interrumpir el tratamiento, retirar el producto con agua e instituir el tratamiento alternativo adecuado para la infección.

Como con otros productos antibacterianos, el uso prolongado puede provocar una proliferación de organismos insensibles.

Se ha presentado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y su gravedad puede ir de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que padezcan diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si bien es poco probable que esto ocurra con mupirocina de aplicación tópica, en caso de diarrea prolongada o significativa, o de que el paciente experimente calambres abdominales, se deberá interrumpir de inmediato el tratamiento y examinar más al paciente.

Bactroban crema no es adecuado para su uso oftálmico e intranasal.

Evite el contacto con los ojos. Si se contaminan, debe irrigarlos meticulosamente con agua hasta haber retirado los residuos de crema.

Para uso intranasal, se encuentra disponible una presentación diferente de ungüento nasal, bactroban®. Evite el contacto con los ojos. En el caso infrecuente de una posible reacción de sensibilización o irritación local grave con el uso de bactroban® crema, se debe interrumpir el tratamiento, retirar el producto con agua e instituir el tratamiento alternativo adecuado para la infección. Como con otros productos antibacterianos, el uso prolongado puede provocar una proliferación de organismos insensibles. Se ha presentado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y su gravedad puede ir de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que padezcan diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si bien es poco probable que esto ocurra con mupirocina de aplicación tópica, en caso de diarrea prolongada o significativa, o de que el paciente experimente calambres abdominales, se deberá interrumpir de inmediato el tratamiento y examinar más al paciente.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión GDS16/IPI05 de 01 de Octubre de 2015
- Información para prescribir versión GDS16/IPI05 de 01 de Octubre de 2015

Nuevas indicaciones:

Bactroban crema está indicada para el tratamiento tópico de lesiones traumáticas infectadas secundarias como laceraciones pequeñas, heridas con suturas o abrasiones

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 GDS16/IPI05 de 01 de Octubre de 2015
- Información para prescribir versión GDS16/IPI05 de 01 de Octubre de 2015

Nuevas indicaciones:

Bactroban crema está indicada para el tratamiento tópico de lesiones traumáticas infectadas secundarias como laceraciones pequeñas, heridas con suturas o abrasiones

3.3.9 MESNA 100 mg/mL

Expediente : 20101627
 Radicado : 2016133169
 Fecha : 21/09/2016
 Interesado : AL Pharma S.A.

Composición: Cada mL contiene 100mg de Mesna

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Prevención de la toxicidad del urotelio que incluye cistitis hemorrágica, microhematuria y macrohematuria en pacientes tratados con ifosfamida y ciclofosfamida, en dosis consideradas urotóxicas.

Contraindicaciones: Mesna está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al mesna u otros compuestos tiolicos.

Precauciones y advertencias:

Se puede producir toxicidad del alcohol de bencilo en dosis altas. Se ha observado toxicidad dermatológica, incluyendo síntomas consistentes con una reacción cutánea con eosinofilia y sistémica, síndrome de stevens-johnson (SSJ), o necrólisis epidérmica tóxica (net), han ocurrido con la primera exposición a varios meses después de iniciar el tratamiento; se debe discontinuar y acudir al médico si se produce alguna alteración. Evitar el uso en lactantes y recién nacidos, prematuros o de bajo peso al nacer por contener alcohol bencílico.

Uso en embarazo: no hay evidencia en estudios en ratones de alteración de la formación del feto. Se recomienda evaluar el riesgo beneficio.

Uso en la lactancia: no hay evidencia de excreción en la leche, por lo que se recomienda discontinuar la lactancia o el medicamento.

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

Nuevas indicaciones:

Para la prevención de la toxicidad del urotelio que incluye cistitis hemorrágica, microhematuria y macrohematuria en pacientes tratados con Ifosfamida y ciclofosfamida, en dosis consideradas urotóxicas. Agente mucolítico en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, como fibrosis quística. Reduce la viscosidad de las secreciones pulmonares. Facilita la expectoración en la mucoviscidosis, bronquitis asmática, bronquitis crónica, enfisema y bronquiectasia. Coadyuvante en el tratamiento de atelectasia pulmonar obstructiva por tapones mucosos. Agente profiláctico en etapa pre-post operatoria de cirugías broncopulmonares.

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 adicionales con comparador activo que permita sustentar la real eficacia en la indicación propuesta.

3.3.10 RETROVIR SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 1984997
Radicado : 2016143038

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 30 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1

SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Fecha : 10/10/2016
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada 100mL contiene 1g de Zidovudina

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de pacientes con sida ó cas

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la zidovudina. Todo paciente debe tener el diagnostico de sida ó cas confirmado por laboratorio. Para uso exclusivo de especialista.

Precauciones y advertencias: síndrome de reconstitución inmunológica (iris por sus siglas en inglés): en aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (art por sus siglas en inglés), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la art. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de pneumocystis jiroveci (p. Carinii). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. También se ha reportado que ocurren padecimientos autoinmunes (como la enfermedad de graves, polimiositis y síndrome de guillain-barre) durante la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para dicha presentación es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento, y algunas veces pueden presentarse en forma atípica.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de efectos adversos.
- Inserto versión GDS36/IP111 de fecha 25 de Mayo de 2016
- Información para prescribir versión GDS36/IP111 de fecha 25 de Mayo de 2016

Nuevas indicaciones:

Retrovir se indica para emplearse en combinación con otros agentes antirretrovíricos para tratar la infección ocasionada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y niños.

Retrovir se indica para emplearse en mujeres embarazadas VIH-positivas y en sus lactantes recién nacidos, ya que se ha visto que reduce la tasa de transmisión materno-fetal del VIH (véase Embarazo y Lactancia).

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Las formulaciones Retrovir se contraindican en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la zidovudina o a cualquiera de los componentes de las formulaciones.

Las formulaciones Retrovir no deben administrarse a pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a $0.75 \times 10^9/l$) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de 7.5 g/dl ó 4.65 mmol/l) (véase Advertencias y Precauciones).

Advertencias y Precauciones

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

Es necesario advertir a los pacientes que no se ha comprobado que la terapia prevenga la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Deben seguirse tomando precauciones adecuadas.

Retrovir no es una cura de la infección por VIH, ya que los pacientes permanecen en riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la depresión inmunitaria, incluso infecciones oportunistas y neoplasias. Aunque se ha mostrado que este medicamento reduce los riesgos de adquirir infecciones oportunistas, son pocos los datos existentes sobre el desarrollo de neoplasias, incluyendo linfomas. Los datos disponibles sobre pacientes tratados por enfermedad por VIH en etapa avanzada indican que el riesgo de desarrollo de linfomas coincide con el que se observa en pacientes no tratados. Se desconoce el riesgo de desarrollo de linfomas en aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento a largo plazo de la enfermedad por VIH en etapa temprana.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas que consideran el uso de Retrovir durante la gravidez, con el fin de evitar la transmisión del VIH a sus vástagos, que en algunos casos aún puede presentarse la transmisión, a pesar de encontrarse bajo terapia.

Efectos adversos hematológicos: Se puede esperar que aquellos pacientes que padecen enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, los cuales reciben tratamiento con Retrovir, presenten anemia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir 6 semanas de terapia con Retrovir, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad), neutropenia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir 4 semanas de tratamiento, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad) y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores (1200-1500 mg/día), así como en pacientes con

una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente en aquellos con enfermedad por VIH en etapa avanzada.

Se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana (que generalmente poseen una reserva medular buena), casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o hasta cada 3 meses.

Si el nivel de hemoglobina desciende entre 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) y 9 g/dl (5.59 mmol/l), o si el recuento de neutrófilos desciende entre $0.75 \times 10^9/l$ y $1.0 \times 10^9/l$, puede hacerse una reducción en la dosificación diaria hasta que haya indicios de recuperación medular; en forma alternativa, es posible favorecer la recuperación a través de una breve interrupción (de 2 a 4 semanas) de la terapia con Retrovir. De ordinario, se observa una recuperación medular dentro de un plazo de 2 semanas, después del cual es posible reinstituir la terapia con Retrovir, a una dosis reducida. En aquellos pacientes que presentan anemia en grado significativo, los ajustes realizados en la dosificación no necesariamente eliminan la necesidad de realizar transfusiones.

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

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

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

Lipoatrofia

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, y sólo puede ser parcialmente reversible y la mejoría puede tomar varios meses cambiando a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes debe ser regularmente evaluados para signos

de lipoatrofia durante la terapia con Retrovir y otros productos conteniendo zidovudina (Combivir y Trizivir), y si es factible se debería cambiar la terapia a un régimen alternativo si se sospecha el desarrollo de lipoatrofia.

Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica (IRIS por sus siglas en Inglés): En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. También se ha reportado que ocurren padecimientos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) durante la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para dicha presentación es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento, y algunas veces pueden presentarse en forma atípica.

Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C: Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto. Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad: No existen datos concernientes al efecto de RETROVIR sobre la fertilidad femenina. En el varón, se ha observado que la zidovudina carece de efectos sobre el recuento, morfología o motilidad de los espermatozoides.

Embarazo:

Zidovudina se ha evaluado en el Registro Antirretroviral del Embarazo (APR por sus siglas en inglés) en más de 13,000 mujeres respectivamente durante embarazo y postparto. La información humana disponible en el APR no muestra un aumento del riesgo de defectos mayores al nacimiento por zidovudina comparado con la tasa de incidencia.

No se ha establecido el uso seguro de zidovudina en el embarazo humano en estudios de investigación de anomalías congénitas adecuados y bien controlados. Por lo tanto, la administración de Retrovir en el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado es mayor que los posibles riesgos para el feto.

Se ha demostrado que la zidovudina atraviesa la placenta en los seres humanos.

Zidovudina se ha asociado con hallazgos en estudios de reproducción animal (véase Información No-Clínica). Las mujeres embarazadas que estén considerando usar Retrovir durante el embarazo deben estar conscientes de estos hallazgos.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in utero o periparto, a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés). Se desconoce la importancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in utero o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Transmisión materno-fetal: En el estudio ACTG 076, se demostró que el uso de Retrovir en mujeres embarazadas, con más de 14 semanas de gestación y bajo tratamiento subsiguiente de sus recién nacidos, reduce significativamente la tasa de transmisión materno-fetal del VIH (tasa de infección del 23% en el grupo tratado con placebo frente al 8% en el tratado con Retrovir). La terapia oral con Retrovir comenzó entre las semanas 14 y 34 de la gestación y continuó hasta el inicio del trabajo de parto. Durante el trabajo de parto y el parto la formulación Retrovir se administró por la vía intravenosa. Los recién nacidos recibieron Retrovir vía oral hasta las 6 semanas de edad. Los lactantes incapaces de recibir la dosificación oral recibieron formulación intravenosa.

En el estudio realizado en 1998 en los CDC de Tailandia, al emplear únicamente la terapia oral con RETROVIR, desde la semana 36 de gestación hasta el parto, se redujo significativamente la tasa de transmisión materno-fetal del VIH (tasa de infección del 19% en el grupo tratado con placebo frente al 9% en el tratado con Retrovir). Las madres que participaron en este estudio no amamantaron a sus bebés.

Se desconoce si existen consecuencias a largo plazo de la exposición in utero y de lactantes a la zidovudina. Con base en los hallazgos de carcinogenicidad y mutagenicidad en animales, no es posible excluir algún riesgo carcinogénico en los seres humanos (véase Datos Preclínicos de Seguridad). Se desconoce la pertinencia de estos hallazgos en los lactantes, tanto infectados como no infectados, expuestos a la zidovudina. Sin embargo, se debe advertir sobre la existencia de estos hallazgos a las mujeres que consideren emplear Retrovir durante el embarazo.

Lactancia: Los expertos en salud recomiendan que, siempre que sea posible, las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés con el fin de evitar la transmisión del VIH. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

Después de la administración de una dosis simple de 200 mg de Retrovir a mujeres infectadas con VIH, la concentración media de zidovudina fue similar en la leche materna y en el suero. En otros estudios evaluando la dosificación oral repetida de 300 mg de zidovudina dos veces al día (administrado ya sea sólo o como Combivir o Trizivir) la relación plasma materno: leche materna varió entre 0.4 y 3.2. La concentración plasmática de zidovudina en el lactante fue de 24 ng/mL en un estudio, y fue más baja que los niveles límite de cuantificación (30 ng/mL) en otro estudio. No se determinaron los niveles intracelulares de trifosfato de zidovudina (metabolito activo de zidovudina) en el lactante en lactancia por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas del componente original.

Nuevos efectos adversos:

El perfil de efectos adversos parece ser similar en adultos y niños. Los siguientes eventos han sido comunicados en pacientes tratados con Retrovir.

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de los efectos adversos: muy común ($>1/10$), común ($>1/100$, $<1/10$), no común ($>1/1,000$, $<1/100$), raro ($>1/10,000$, $<1/1,000$) muy raro ($<1/10,000$).

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Comunes: Anemia (que puede requerir transfusiones), neutropenia y leucopenia.

Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia al administrar dosis mayores (1200-1500mg/día) y en pacientes que padecen la enfermedad por VIH en etapa avanzada (especialmente en presencia de una reserva medular deficiente antes del tratamiento) y, en particular, en los pacientes cuyos recuentos de células CD4 son inferiores a $100/\text{mm}^3$. Es posible que se vuelva necesario hacer una reducción en la dosificación o interrumpir la terapia. También se observó un aumento en la incidencia de casos de neutropenia en

aquellos pacientes cuyos recuentos de neutrófilos, niveles de hemoglobina y niveles séricos de vitamina B₁₂ fueron bajos al inicio de la terapia con Retrovir.

No comunes: Trombocitopenia y pancitopenia (con hipoplasia medular).

Raro: Aplasia eritrocítica pura.

Muy raro: Anemia aplásica.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Común: Hiperlactatemia.

Raros: Acidosis láctica (véase Advertencias y Precauciones), anorexia.

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea (véase Advertencias y Precauciones).

Trastornos psiquiátricos

Raros: Ansiedad y depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: Cefalea.

Común: Mareos.

Raros: Insomnio, parestesia, somnolencia, pérdida de agudeza mental, convulsiones.

Trastornos cardiacos

Raro: Miocardiopatía.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

No común: Disnea.

Raro: Tos.

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Náuseas.

Comunes: Vómito, dolor abdominal y diarrea.

No común: Flatulencia.

Raros: Pigmentación de la mucosa bucal, perturbación del sentido del gusto y dispepsia. Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Comunes: Elevaciones en los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Raros: Trastornos hepáticos, como hepatomegalia severa con esteatosis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No comunes: Exantema y prurito.

Raros: Pigmentación de las uñas y la piel, urticaria y sudoración.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Común: Mialgia.

No común: Miopatía.

Trastornos renales y urinarios

Raro: Polaquiuria.

Trastornos mamarios y del aparato reproductor

Raro: Ginecomastia.

Trastornos generales y en el sitio de administración

Común: Malestar general.

No comunes: Fiebre, dolor generalizado y astenia.

Raros: Escalofríos, dolor torácico y síndrome similar a la influenza.

Los datos disponibles de estudios, tanto controlados con placebo como abiertos, indican que la incidencia de los casos de náuseas, así como de otros efectos adversos clínicos frecuentemente comunicados, disminuyen de manera constante a través del tiempo durante las primeras pocas semanas de tratamiento con Retrovir.

Efectos adversos resultantes de la administración de Retrovir para la prevención de la transmisión materno-fetal

En una prueba controlada con placebo (ACTG 076), Retrovir fue bien tolerado en mujeres embarazadas, a las dosis recomendadas para esta indicación. Los efectos adversos clínicos y las anomalías en las pruebas de laboratorio fueron similares en los grupos tratados con Retrovir y con placebo.

En la misma prueba, y en los lactantes expuestos a Retrovir para esta indicación, las concentraciones de hemoglobina fueron marginalmente más bajas que las observadas en los lactantes del grupo tratado con placebo, mas no se requirieron transfusiones. Los casos de anemia se resolvieron dentro de un plazo de 6 semanas después de completarse la terapia con Retrovir. Otros efectos adversos clínicos y anomalías en las pruebas de laboratorio fueron similares en los grupos tratados con Retrovir y con placebo. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de la exposición in utero y en lactantes a Retrovir.

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 de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de efectos adversos.
- Inserto versión GDS36/IP11 de fecha 25 de Mayo de 2016

- Información para prescribir versión GDS36/IP111 de fecha 25 de Mayo de 2016

Nuevas indicaciones:

Retrovir se indica para emplearse en combinación con otros agentes antirretrovíricos para tratar la infección ocasionada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y niños.

Retrovir se indica para emplearse en mujeres embarazadas VIH-positivas y en sus lactantes recién nacidos, ya que se ha visto que reduce la tasa de transmisión materno-fetal del VIH (véase Embarazo y Lactancia).

Nuevas contraindicaciones:

Las formulaciones Retrovir se contraindican en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la zidovudina o a cualquiera de los componentes de las formulaciones.

Las formulaciones Retrovir no deben administrarse a pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a $0.75 \times 10^9/l$) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de 7.5 g/dl ó 4.65 mmol/l).

Nuevas Advertencias y Precauciones:

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

Es necesario advertir a los pacientes que no se ha comprobado que la terapia prevenga la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Deben seguirse tomando precauciones adecuadas.

Retrovir no es una cura de la infección por VIH, ya que los pacientes permanecen en riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la depresión inmunitaria, incluso infecciones oportunistas y neoplasias. Aunque se ha mostrado que este medicamento reduce los riesgos de adquirir infecciones oportunistas, son pocos los datos existentes sobre el desarrollo de neoplasias, incluyendo linfomas. Los datos disponibles sobre pacientes tratados por enfermedad por VIH en etapa avanzada indican que el riesgo de desarrollo de linfomas coincide con el que se observa en pacientes no tratados. Se desconoce el riesgo de desarrollo de linfomas en aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento a largo plazo de la enfermedad por VIH en etapa temprana.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas que consideran el uso de Retrovir durante la gravidez, con el fin de evitar la transmisión del VIH a sus vástagos, que

en algunos casos aún puede presentarse la transmisión, a pesar de encontrarse bajo terapia.

Efectos adversos hematológicos: Se puede esperar que aquellos pacientes que padecen enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, los cuales reciben tratamiento con Retrovir, presenten anemia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir 6 semanas de terapia con Retrovir, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad), neutropenia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir 4 semanas de tratamiento, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad) y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores (1200-1500 mg/día), así como en pacientes con una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente en aquellos con enfermedad por VIH en etapa avanzada.

Se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana (que generalmente poseen una reserva medular buena), casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o hasta cada 3 meses.

Si el nivel de hemoglobina desciende entre 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) y 9 g/dl (5.59 mmol/l), o si el recuento de neutrófilos desciende entre $0.75 \times 10^9/l$ y $1.0 \times 10^9/l$, puede hacerse una reducción en la dosificación diaria hasta que haya indicios de recuperación medular; en forma alternativa, es posible favorecer la recuperación a través de una breve interrupción (de 2 a 4 semanas) de la terapia con Retrovir. De ordinario, se observa una recuperación medular dentro de un plazo de 2 semanas, después del cual es posible reinstituir la terapia con Retrovir, a una dosis reducida. En aquellos pacientes que presentan anemia en grado significativo, los ajustes realizados en la dosificación no necesariamente eliminan la necesidad de realizar transfusiones.

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

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

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

Lipoatrofia

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, y sólo puede ser parcialmente reversible y la mejoría puede tomar varios meses cambiando a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes debe ser regularmente evaluados para signos de lipoatrofia durante la terapia con Retrovir y otros productos conteniendo zidovudina (Combivir y Trizivir), y si es factible se debería cambiar la terapia a un régimen alternativo si se sospecha el desarrollo de lipoatrofia.

Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica (IRIS por sus siglas en Inglés): En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. También se ha reportado que ocurren padecimientos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) durante la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para dicha presentación es

mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento, y algunas veces pueden presentarse en forma atípica.

Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C: Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto. Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad: No existen datos concernientes al efecto de RETROVIR sobre la fertilidad femenina. En el varón, se ha observado que la zidovudina carece de efectos sobre el recuento, morfología o motilidad de los espermatozoides.

Embarazo:

Zidovudina se ha evaluado en el Registro Antirretroviral del Embarazo (APR por sus siglas en inglés) en más de 13,000 mujeres respectivamente durante embarazo y postparto. La información humana disponible en el APR no muestra un aumento del riesgo de defectos mayores al nacimiento por zidovudina comparado con la tasa de incidencia.

No se ha establecido el uso seguro de zidovudina en el embarazo humano en estudios de investigación de anomalías congénitas adecuados y bien controlados. Por lo tanto, la administración de Retrovir en el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado es mayor que los posibles riesgos para el feto.

Se ha demostrado que la zidovudina atraviesa la placenta en los seres humanos.

Zidovudina se ha asociado con hallazgos en estudios de reproducción animal (véase Información No-Clínica). Las mujeres embarazadas que estén considerando usar Retrovir durante el embarazo deben estar conscientes de estos hallazgos.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in utero o periparto, a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés). Se desconoce la importancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato.

En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in utero o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Transmisión materno-fetal: En el estudio ACTG 076, se demostró que el uso de Retrovir en mujeres embarazadas, con más de 14 semanas de gestación y bajo tratamiento subsiguiente de sus recién nacidos, reduce significativamente la tasa de transmisión materno-fetal del VIH (tasa de infección del 23% en el grupo tratado con placebo frente al 8% en el tratado con Retrovir). La terapia oral con Retrovir comenzó entre las semanas 14 y 34 de la gestación y continuó hasta el inicio del trabajo de parto. Durante el trabajo de parto y el parto la formulación Retrovir se administró por la vía intravenosa. Los recién nacidos recibieron Retrovir vía oral hasta las 6 semanas de edad. Los lactantes incapaces de recibir la dosificación oral recibieron formulación intravenosa.

En el estudio realizado en 1998 en los CDC de Tailandia, al emplear únicamente la terapia oral con Retrovir, desde la semana 36 de gestación hasta el parto, se redujo significativamente la tasa de transmisión materno-fetal del VIH (tasa de infección del 19% en el grupo tratado con placebo frente al 9% en el tratado con Retrovir). Las madres que participaron en este estudio no amamantaron a sus bebés.

Se desconoce si existen consecuencias a largo plazo de la exposición in utero y de lactantes a la zidovudina. Con base en los hallazgos de carcinogenicidad y mutagenicidad en animales, no es posible excluir algún riesgo carcinogénico en los seres humanos (véase Datos Preclínicos de Seguridad). Se desconoce la pertinencia de estos hallazgos en los lactantes, tanto infectados como no infectados, expuestos a la zidovudina. Sin embargo, se debe advertir sobre la existencia de estos hallazgos a las mujeres que consideren emplear Retrovir durante el embarazo.

Lactancia: Los expertos en salud recomiendan que, siempre que sea posible, las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés con el fin de evitar la transmisión del VIH. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

Después de la administración de una dosis simple de 200 mg de Retrovir a mujeres infectadas con VIH, la concentración media de zidovudina fue similar en la leche materna y en el suero. En otros estudios evaluando la dosificación oral repetida de 300 mg de zidovudina dos veces al día (administrado ya sea sólo o como Combivir

o Trizivir) la relación plasma materno: leche materna varió entre 0.4 y 3.2. La concentración plasmática de zidovudina en el lactante fue de 24 ng/mL en un estudio, y fue más baja que los niveles límite de cuantificación (30 ng/mL) en otro estudio. No se determinaron los niveles intracelulares de trifosfato de zidovudina (metabolito activo de zidovudina) en el lactante en lactancia por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas del componente original.

Nuevos efectos adversos:

El perfil de efectos adversos parece ser similar en adultos y niños. Los siguientes eventos han sido comunicados en pacientes tratados con Retrovir.

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de los efectos adversos: muy común (>1/10), común (>1/100, <1/10), no común (>1/1,000, <1/100), raro (>1/10,000, <1/1,000) muy raro (<1/10,000).

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Comunes: Anemia (que puede requerir transfusiones), neutropenia y leucopenia. Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia al administrar dosis mayores (1200-1500mg/día) y en pacientes que padecen la enfermedad por VIH en etapa avanzada (especialmente en presencia de una reserva medular deficiente antes del tratamiento) y, en particular, en los pacientes cuyos recuentos de células CD4 son inferiores a 100/mm³. Es posible que se vuelva necesario hacer una reducción en la dosificación o interrumpir la terapia. También se observó un aumento en la incidencia de casos de neutropenia en aquellos pacientes cuyos recuentos de neutrófilos, niveles de hemoglobina y niveles séricos de vitamina B₁₂ fueron bajos al inicio de la terapia con Retrovir.

No comunes: Trombocitopenia y pancitopenia (con hipoplasia medular).

Raro: Aplasia eritrocítica pura.

Muy raro: Anemia aplásica.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Común: Hiperlactatemia.

Raros: Acidosis láctica, anorexia.

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea (véase Advertencias y Precauciones).

Trastornos psiquiátricos

Raros: Ansiedad y depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: Cefalea.

Común: Mareos.

Raros: Insomnio, parestesia, somnolencia, pérdida de agudeza mental, convulsiones.

Trastornos cardiacos

Raro: Miocardiopatía.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

No común: Disnea.

Raro: Tos.

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Náuseas.

Comunes: Vómito, dolor abdominal y diarrea.

No común: Flatulencia.

Raros: Pigmentación de la mucosa bucal, perturbación del sentido del gusto y dispepsia. Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Comunes: Elevaciones en los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Raros: Trastornos hepáticos, como hepatomegalia severa con esteatosis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No comunes: Exantema y prurito.

Raros: Pigmentación de las uñas y la piel, urticaria y sudoración.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Común: Mialgia.

No común: Miopatía.

Trastornos renales y urinarios

Raro: Polaquiuria.

Trastornos mamarios y del aparato reproductor

Raro: Ginecomastia.

Trastornos generales y en el sitio de administración

Común: Malestar general.

No comunes: Fiebre, dolor generalizado y astenia.

Raros: Escalofríos, dolor torácico y síndrome similar a la influenza.

Los datos disponibles de estudios, tanto controlados con placebo como abiertos, indican que la incidencia de los casos de náuseas, así como de otros efectos adversos clínicos frecuentemente comunicados, disminuyen de manera constante a través del tiempo durante las primeras pocas semanas de tratamiento con Retrovir.

Efectos adversos resultantes de la administración de Retrovir para la prevención de la transmisión materno-fetal

En una prueba controlada con placebo (ACTG 076), Retrovir fue bien tolerado en mujeres embarazadas, a las dosis recomendadas para esta indicación. Los efectos adversos clínicos y las anormalidades en las pruebas de laboratorio fueron similares en los grupos tratados con Retrovir y con placebo.

En la misma prueba, y en los lactantes expuestos a Retrovir para esta indicación, las concentraciones de hemoglobina fueron marginalmente más bajas que las observadas en los lactantes del grupo tratado con placebo, mas no se requirieron transfusiones. Los casos de anemia se resolvieron dentro de un plazo de 6 semanas después de completarse la terapia con Retrovir. Otros efectos adversos clínicos y anormalidades en las pruebas de laboratorio fueron similares en los grupos tratados con Retrovir y con placebo. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de la exposición in utero y en lactantes a Retrovir.

3.3.11 ILIDAP® 10mg/mL

Expediente : 20013817
Radicado : 2016142556
Fecha : 10/10/2016
Interesado : Marketing Lasma S.A.S.

Composición: Cada vial por 2 mL contiene 20mg de Ibuprofeno Lisinato

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Está indicado en el tratamiento del cierre del conducto arterioso permeable en bebés prematuros que pesan entre 500 y 1500 gramos, que no tienen más de 32 semanas de gestación y cuando el manejo no es efectivo (ej. Restricciones de fluidos, diuréticos y soportes respiratorios).

Contraindicaciones: Está contraindicado en:

Bebés prematuros con infecciones probadas o sospechadas que no hayan sido tratadas.
Bebés prematuros con enfermedades congénitas del corazón, en los cuales la permeabilidad del PDA sea necesaria para el flujo satisfactorio pulmonar o del sistema

sanguíneo (ej. Atresia pulmonar, tetralogía de fallot severa, coartación severa de la aorta).

Bebés prematuros con trombocitopenia.

Bebés prematuros con defectos en la coagulación.

Bebés prematuros con enterocolitis necrotizante.

Bebés prematuros con deterioro de la función renal.

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

Nuevas indicaciones:

Indicado para el tratamiento del cierre del Ductus Arterioso permeable en bebés prematuros con edad gestacional menor o igual a 34 semanas

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

Nuevas indicaciones:

Indicado para el tratamiento del cierre del Ductus Arterioso permeable en bebés prematuros con edad gestacional menor o igual a 34 semanas

3.3.12 URSACOL 600 mg

Expediente : 20087430

Radicado : 2016144072

Fecha : 12/10/2016

Interesado : Dentons Cardenas & Cardenas Abogados Propiedad Intelectual Ltda.

Composición: Cada tableta contiene 600mg de Ácido Ursodesoxicólico.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Disolución de cálculos biliares de colesterol cuando la función de vesícula biliar está intacta.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Enfermedad de ulcera péptica activa.

- Enfermedades inflamatorias del intestino y otras condiciones del intestino delgado, colon e hígado que pudiesen interferir con la circulación entero hepática de sales biliares (resección ileal o estoma), colestasis extra e intrahepática, enfermedad hepática severa.
- Cólicos biliares frecuentes.
- Cálculos calcificados radio opacos.
- Inflamación aguda de la vesícula o tracto biliar.
- Oclusión del tracto biliar (oclusión del conducto común o el conducto cístico).
- Contractilidad afectada de vesícula biliar.

Precauciones y advertencia: ursacolr debe tomarse bajo supervisión médica.

Durante los primeros 3 meses de tratamiento, los parámetros de la función hepática ast, alt y ggt deben monitorearse por parte del médico cada 4 semanas, y de allí en adelante cada 3 meses. Además de permitir la identificación de respuesta y no respuesta en pacientes que son tratados por cirrosis biliar primaria, este monitoreo también permitiría la detección temprana de deterioro hepático potencial, particularmente en pacientes que se encuentran en una etapa avanzada de cirrosis biliar primaria.

Cuando se utiliza para la disolución de cálculos por colesterol:

Una precondition para el inicio de tratamiento que apunte a disolver los cálculos con udca es su naturaleza en materia de colesterol. Un indicador confiable es la placa de rayos x. Los cálculos que tienen mayor probabilidad de disolución son aquellos de menor tamaño dentro de la vesícula biliar funcional.

En pacientes que se encuentren en tratamiento de disolución de cálculos biliares, es adecuado evaluar la eficacia del medicamento por medio de exámenes colesistográficos o ecográficos cada 6 meses.

Si los cálculos de vesícula no pueden ser visualizados en imágenes de rayos x, o para el caso de cálculos calcificados, contractibilidad de la vesícula biliar alterada o frecuentes episodios de cólicos biliares, ursacol® no deberá utilizarse.

Mujeres en tratamiento con ursacol® para disolver los cálculos deberán aplicar un método de anticoncepción distinto al hormonal, anticonceptivos hormonales pueden aumentar la litiasis biliar.

Cuando el producto se utiliza para el tratamiento de etapas avanzadas de cirrosis biliar primaria se procede de la siguiente manera:

En casos raros se observa descompensación de la cirrosis hepática, la cual regresa rápidamente después de suspender el tratamiento.

En pacientes con CBP, en casos raros los síntomas clínicos pueden empeorar al inicio de tratamiento, por ejemplo el prurito puede aumentarse. En este caso, la dosis de ursacol deberá reducirse y luego aumentarse en forma gradual.

Si ocurre diarrea, la dosis debe reducirse y en caso de diarrea permanente, se suspenderá la terapia.

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 allegado mediante radicado No. 2016144072
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2016144072

Nuevas indicaciones:

- Disolución de cálculos biliares en combinación con litotripsia.
- Disolución de cálculos biliares de colesterol cuando la función de vesícula biliar está intacta.
- Tratamiento de la cirrosis biliar primaria (CBP).
- Tratamiento de los síndromes colestáticos
- Tratamiento de la colestasis intrahéptica en el embarazo.
- Tratamiento de la colestasis secundaria a fibrosis quística.
- Tratamiento de la colangitis esclerosante primaria

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 allegado mediante radicado No. 2016144072**
- **Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2016144072**

Nuevas indicaciones:

- **Disolución de cálculos biliares en combinación con litotripsia.**
- **Disolución de cálculos biliares de colesterol cuando la función de vesícula biliar está intacta.**
- **Tratamiento de la cirrosis biliar primaria (CBP).**
- **Tratamiento de los síndromes colestáticos**
- **Tratamiento de la colestasis intrahéptica en el embarazo.**
- **Tratamiento de la colestasis secundaria a fibrosis quística.**
- **Tratamiento de la colangitis esclerosante primaria**

3.3.13 ALCON CILOX SOLUCION OFTÁLMICA ESTÉRIL

Expediente : 33743
Radicado : 2016145076
Fecha : 13/10/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 3mg de Ciprofloxacina Base

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica Estéril

Indicaciones: Afecciones Inflamatorias Oftálmicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Lesiones tuberculosas y virales de la córnea y la conjuntiva y aquellas ocasionadas por hongos.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión TDOC-0008219 versión 7, Effective Date: 29 Jan 2013
- Información para prescribir versión TDOC-0008219 versión 7, Effective Date: 29 Jan 2013

Nuevas indicaciones:

La Solución Oftálmica ALCON CILOX está indicada para el tratamiento de infecciones causadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados en las condiciones que se enumeran a continuación:

Úlceras corneales: *Pseudomonas aeruginosa*

Serratia marcescens

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus (Grupo Viridans)

Conjuntivitis: *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, a otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes. Existe el riesgo de exacerbación de la miastenia grave asociada a fluoroquinolonas. Contraindicado en niños menores de un año, no utilizar en niños por un periodo mayor de 10 días.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

- Se observaron reacciones de hipersensibilidad (anafiláctica) graves y ocasionalmente fatales, algunas después de la primera dosis, en pacientes que reciben tratamiento a base de quinolonas administradas sistémicamente. Algunas reacciones estuvieron acompañadas de colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, hormigueo, edema faríngeo o facial, disnea, urticaria y picazón. El ciprofloxacino debe suspenderse a la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de reacción de hipersensibilidad.
- Las reacciones de hipersensibilidad aguda grave al ciprofloxacino pueden requerir tratamiento de emergencia inmediato. El manejo de oxígeno y vías aéreas se debe administrar cuando se indique clínicamente.
- Como con todas las preparaciones antibacteriales, el uso prolongado puede llevar a la proliferación de cepas bacterianas no susceptibles u hongos. Si se produce la sobreinfección, debe iniciarse una terapia apropiada.
- La inflamación y ruptura del tendón se pueden presentar con terapia sistémica de fluoroquinolona incluyendo ciprofloxacino, particularmente en pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados concomitantemente con corticosteroides. Por lo tanto, debe suspenderse el tratamiento con la Solución Oftálmica ALCON CILOX al primer signo de inflamación del tendón.
- Para uso ocular únicamente.
- En pacientes con úlcera corneal y administración frecuente de la Solución Oftálmica ALCON CILOX, se han observado los precipitados oculares tópicos blancos (residuos de medicamento), los cuales se resuelven después del uso continuo de ALCON CILOX. El precipitado no impide la aplicación continuada de ALCON CILOX, ni afecta negativamente el curso clínico del proceso de recuperación.
- No se recomienda usar lentes de contacto durante el tratamiento de una infección ocular. Por lo tanto, debe aconsejarse a los pacientes no usar lentes de contacto durante el tratamiento con ALCON CILOX. ALCON CILOX contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación en los ojos y se sabe que decoloran los lentes de contacto blandos. Evite el contacto con lentes de contacto blandos. En caso de que a los pacientes se les permita usar lentes de contacto, se les debe indicar que deben retirarse los lentes de contacto antes de la aplicación de ALCON CILOX y esperar al menos 15 minutos antes de la inserción.
- Las Fluoroquinolonas tienen actividad bloqueante neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en las personas con Miastenia Grave. Se han

Clasificación de órgano y sistema	Reacciones adversas <i>Término preferido del MedDRA (v. 15.1)</i>
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Raro:</i> hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	<i>Poco común:</i> dolor de cabeza <i>Raros:</i> mareo
Trastornos oculares	<i>Común:</i> depósitos corneales, molestia ocular, hiperemia ocular <i>Poco común:</i> queratopatía, queratitis punteada, infiltrados corneales, fotofobia, agudeza visual reducida, edema del párpado, visión borrosa, dolor ocular, ojo seco, hinchazón ocular, prurito ocular, aumento del lagrimeo, secreción ocular, formación de costras en el borde del párpado, exfoliación del párpado, edema conjuntival, eritema del párpado <i>Raro:</i> toxicidad ocular, queratitis, conjuntivitis, defecto del epitelio corneal, diplopía, hipoestesia ocular, astenopía, orzuelo, irritación ocular, inflamación ocular
Trastornos del oído y el laberinto	<i>Raro:</i> dolor de oído
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Raro:</i> hipersecreción de los senos paranasales, rinitis
Trastornos gastrointestinales	<i>Común:</i> disgeusia <i>Poco común:</i> náuseas <i>Raro:</i> diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	<i>Raro:</i> dermatitis

Las reacciones adversas adicionales identificadas a partir de la farmacovigilancia incluyen las siguientes. No es posible estimar las frecuencias a partir de los datos disponibles.

Clasificación de órgano y sistema	Reacciones adversas [Término preferido del MedDRA (v.15.1)]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	trastorno del tendón

Sobredosis:

Debido a las características de esta preparación, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, ni en caso de ingestión accidental del contenido de una botella.

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 de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de interacciones.**

- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión TDOC-0008219 versión 7, Effective Date: 29 Jan 2013**
- **Información para prescribir versión TDOC-0008219 versión 7, Effective Date: 29 Jan 2013**

Nuevas indicaciones:

La Solución Oftálmica ALCON CILOX está indicada para el tratamiento de infecciones causadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados en las condiciones que se enumeran a continuación:

Úlceras corneales: Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus (Grupo Viridans)

Conjuntivitis: Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, a otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes. Existe el riesgo de exacerbación de la miastenia grave asociada a fluoroquinolonas. Contraindicado en niños menores de un año, no utilizar en niños por un periodo mayor de 10 días.

Nuevas advertencias especiales y precauciones de uso:

- **Se observaron reacciones de hipersensibilidad (anafiláctica) graves y ocasionalmente fatales, algunas después de la primera dosis, en pacientes que reciben tratamiento a base de quinolonas administradas sistémicamente. Algunas reacciones estuvieron acompañadas de colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, hormigueo, edema faríngeo o facial, disnea, urticaria y picazón. El ciprofloxacino debe suspenderse a la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de reacción de hipersensibilidad.**
- **Las reacciones de hipersensibilidad aguda grave al ciprofloxacino pueden requerir tratamiento de emergencia inmediato. El manejo de oxígeno y vías aéreas se debe administrar cuando se indique clínicamente.**
- **Como con todas las preparaciones antibacteriales, el uso prolongado puede llevar a la proliferación de cepas bacterianas no susceptibles u hongos. Si se produce la sobreinfección, debe iniciarse una terapia apropiada.**

- La inflamación y ruptura del tendón se pueden presentar con terapia sistémica de fluoroquinolona incluyendo ciprofloxacino, particularmente en pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados concomitantemente con corticosteroides. Por lo tanto, debe suspenderse el tratamiento con la Solución Oftálmica Alcon Cilox al primer signo de inflamación del tendón.
- Para uso ocular únicamente.
- En pacientes con úlcera corneal y administración frecuente de la Solución Oftálmica Alcon Cilox, se han observado los precipitados oculares tópicos blancos (residuos de medicamento), los cuales se resuelven después del uso continuo de Alcon Cilox. El precipitado no impide la aplicación continuada de Alcon Cilox, ni afecta negativamente el curso clínico del proceso de recuperación.
- No se recomienda usar lentes de contacto durante el tratamiento de una infección ocular. Por lo tanto, debe aconsejarse a los pacientes no usar lentes de contacto durante el tratamiento con Alcon Cilox. Alcon Cilox contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación en los ojos y se sabe que decoloran los lentes de contacto blandos. Evite el contacto con lentes de contacto blandos. En caso de que a los pacientes se les permita usar lentes de contacto, se les debe indicar que deben retirarse los lentes de contacto antes de la aplicación de Alcon Cilox y esperar al menos 15 minutos antes de la reinserción.
- Las Fluoroquinolonas tienen actividad bloqueante neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en las personas con Miastenia Grave. Se han asociado efectos adversos graves postcomercialización, incluyendo muerte y necesidad de soporte ventilatorio, con el uso de Fluoroquinolonas en personas con Miastenia Grave. Evite las Fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de Miastenia grave.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de la administración tópica del ciprofloxacino en la fertilidad. La administración oral en animales no indica efectos nocivos directos con respecto a la fertilidad.

Embarazo

No existen o hay una cantidad limitada de datos del uso de ALCON CILOX* en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales con ciprofloxacina no indican efectos nocivos directos con respecto a la toxicidad para la reproducción.

Lactancia materna

El ciprofloxacino se excreta en la leche humana tras su administración oral. Se desconoce si el ciprofloxacino se excreta en la leche humana tras la administración ocular tópica. No puede excluirse un riesgo para el niño de pecho.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La visión borrosa temporal u otros trastornos visuales pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si se produce visión borrosa tras la administración, el paciente debe esperar hasta que se aclare la visión antes de conducir o utilizar maquinaria.

Nuevas interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Dada la baja concentración sistémica de ciprofloxacino tras la administración ocular tópica del producto, es poco probable que se produzcan interacciones medicamentosas.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se han reportado durante los ensayos clínicos con Alcon Cilox® y se clasifican según la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las siguientes reacciones adversas se registraron en asociación con el uso oftálmico del Alcon Cilox®:

Clasificación de órgano y sistema	Reacciones adversas <i>Término preferido del MedDRA (v. 15.1)</i>
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Raro:</i> hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	<i>Poco común:</i> dolor de cabeza <i>Raros:</i> mareo
Trastornos oculares	<i>Común:</i> depósitos corneales, molestia ocular, hiperemia ocular <i>Poco común:</i> queratopatía, queratitis punteada, infiltrados corneales, fotofobia, agudeza visual reducida, edema del párpado, visión borrosa, dolor ocular, ojo seco, hinchazón ocular, prurito ocular, aumento del lagrimeo, secreción ocular, formación de costras en el borde del párpado, exfoliación del párpado, edema conjuntival, eritema del párpado <i>Raro:</i> toxicidad ocular, queratitis, conjuntivitis, defecto del epitelio corneal, diplopía, hipoestesia ocular, astenopía, orzuelo, irritación ocular, inflamación ocular
Trastornos del oído y el laberinto	<i>Raro:</i> dolor de oído
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Raro:</i> hipersecreción de los senos paranasales, rinitis

Trastornos gastrointestinales	Común: disgeusia Poco común: náuseas Raro: diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Raro: dermatitis

Las reacciones adversas adicionales identificadas a partir de la farmacovigilancia incluyen las siguientes. No es posible estimar las frecuencias a partir de los datos disponibles.

Clasificación de órgano y sistema	Reacciones adversas [Término preferido del MedDRA (v.15.1)]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	trastorno del tendón

Sobredosis:

Debido a las características de esta preparación, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, ni en caso de ingestión accidental del contenido de una botella.

3.3.14 AMINOVEN®10%

Expediente : 19931123
Radicado : 2016145353
Fecha : 13/10/2016
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

Composición: Cada 1000 mL contienen: L-Isoleucina 5 g, L-Leucina 7,4 g, L-Metionina 4,3 g, L-Acetato de Lisina (9,31 mg) equivalente a L-Lisina 6,6 g, L-Fenilalanina 5,1 g, L-Treonina 4,4g, L-Triptófano 2g, L-Valina 6,2 g, L-Arginina 12 g, L-Histidina 3 g, L-Alanina 14 g, L-Glicina 11g, L-Prolina 11,2 g, L-Serina 6,5 g, L-Tirosina 0,4 g, Taurina 1 g.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Corrección del desbalance de nitrógeno en pacientes que no pueden utilizar el tracto alimenticio por vía oral. Cuando la absorción de las proteínas se encuentra menoscabada, o los requerimientos metabólicos para las proteínas están aumentados.

Contraindicaciones: Trastornos del metabolismo de aminoácidos, acidosis metabólica, insuficiencia renal sin tratamiento de hemodialisis o hemofiltración, insuficiencia hepática avanzada, sobrecarga de líquidos, choque hipoxia, insuficiencia cardíaca descompensada

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión Revisión Oct. 2016.

Nuevas indicaciones:

Corrección de desbalance de nitrógeno en pacientes que no pueden utilizar el tracto alimenticio por vía oral. Cuando la absorción de las proteínas se encuentra menoscabada, o los requerimientos metabólicos para las proteínas están aumentados. Indicado tanto en pacientes pediátricos como adultos.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

La administración de Aminoven® 10% está contraindicada en niños menores de 2 años. Al igual que todas las soluciones aminoácidas, la administración de Aminoven® 10% está contraindicada en las siguientes condiciones:

Trastornos del metabolismo de aminoácidos, acidosis metabólica, insuficiencia renal sin tratamiento de hemodiálisis o hemofiltración, insuficiencia hepática avanzada, sobrecarga de líquidos, shock, hipoxia, insuficiencia cardíaca descompensada.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar la seguridad de Aminoven® 10% en fertilidad, embarazo o lactancia. Sin embargo, experiencias clínicas con soluciones parenterales de aminoácidos similares, no han demostrado evidencia de riesgo durante el embarazo o lactancia. La relación riesgo/beneficio debe ser considerada antes de administrar Aminoven® 10% durante el embarazo o lactancia.

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 de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión Revisión Oct. 2016.**

-Nuevas indicaciones:

Corrección de desbalance de nitrógeno en pacientes que no pueden utilizar el tracto alimenticio por vía oral. Cuando la absorción de las proteínas se encuentra menoscabada, o los requerimientos metabólicos para las proteínas están aumentados. Indicado tanto en pacientes pediátricos como adultos.

-Nuevas contraindicaciones:

La administración de Aminoven® 10% está contraindicada en niños menores de 2 años. Al igual que todas las soluciones aminoácidas, la administración de Aminoven® 10% está contraindicada en las siguientes condiciones:

Trastornos del metabolismo de aminoácidos, acidosis metabólica, insuficiencia renal sin tratamiento de hemodiálisis o hemofiltración, insuficiencia hepática avanzada, sobrecarga de líquidos, shock, hipoxia, insuficiencia cardíaca descompensada.

-Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar la seguridad de Aminoven® 10% en fertilidad, embarazo o lactancia. Sin embargo, experiencias clínicas con soluciones parenterales de aminoácidos similares, no han demostrado evidencia de riesgo durante el embarazo o lactancia. La relación riesgo/beneficio debe ser considerada antes de administrar Aminoven® 10% durante el embarazo o lactancia.

3.3.15 PROLIA® 60 mg/mL

Expediente : 20028103
 Radicado : 2016146294
 Fecha : 14/10/2016
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 60mg de Denosumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Osteoporosis postmenopáusica: prolia® está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura.

Pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia antineoplásica con ablación hormonal.

Prolia® está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario no metastásico.

Osteoporosis en hombres: prolia® está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad clínicamente significativa a denosumab o cualquiera de los componentes de prolia.

Precauciones y advertencias:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina d en todos los pacientes que reciban prolia.

Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina d antes de iniciar la terapia. En pacientes con predisposición a presentar hipocalcemia se recomienda instituir una vigilancia de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente durante las primeras semanas del inicio del tratamiento.

Los pacientes bajo tratamiento con prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a su hospitalización; este tipo de infecciones fueron más frecuentes en el grupo tratado con denosumab (0.4%) que en el grupo tratado con placebo (0.1%). La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y denosumab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (onj, por sus siglas en inglés) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. Onj fue reportado raramente en pacientes con osteoporosis recibiendo 60 mg cada 6 meses.

En los estudios clínicos, la higiene oral deficiente y los procedimientos dentales invasivos (p.ej. Extracción de piezas dentales) fueron factores de riesgo para pacientes con ONJ en pacientes recibiendo prolia.

Es importante evaluar factores de riesgo en los pacientes con ONJ antes de iniciar el tratamiento. Si se identifican factores de riesgo, se recomienda un apropiado examen dental preventivo antes del tratamiento con prolia. Debe mantenerse una buena práctica de higiene durante el tratamiento con prolia.

Evite procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con prolia. En aquellos pacientes en quienes no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de

manejo basado en la evaluación individual beneficio / riesgo debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante.

A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen ONJ mientras están bajo tratamiento con prolia deben estar bajo el cuidado de un odontólogo o de un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen ONJ durante el tratamiento con prolia, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento, tomando en consideración la evaluación individual beneficio / riesgo hasta que la condición se resuelva.

Prolia contiene el mismo activo (denosumab) de xgeva™. Pacientes recibiendo prolia no deben recibir xgeva.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo prolia. Fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en la región subtrocantérica y de la diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones co-mórbidas (p.ej. Deficiencia de vitamina d, artritis reumatoide, hipofosfatasa), y el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. Bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin terapia anti-resorción ósea. Durante el tratamiento con prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o Inglés. A los pacientes que presenten dichos síntomas se les debe evaluar si presentan alguna fractura femoral incompleta, y también se les debe examinar el fémur contralateral.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión 2 de Agosto de 2016
- Información para prescribir 2 de Agosto de 2016

Nuevas indicaciones:

Osteoporosis Postmenopáusica

Prolia está indicado en el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, Prolia incrementa la densidad mineral ósea (DMO) y reduce la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales.

Pérdida Ósea en Pacientes Sometidos a Terapia Antineoplásica con Ablación Hormonal

manejo basado en la evaluación individual beneficio/riesgo debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante.

A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen ONJ mientras están bajo tratamiento con Prolia deben estar bajo el cuidado de un odontólogo o de un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen ONJ durante el tratamiento con Prolia, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento, tomando en consideración la evaluación individual riesgo/beneficio hasta que la condición se resuelva.

Prolia contiene el mismo principio activo (denosumab) de Xgeva®. Los pacientes recibiendo Prolia no deben recibir Xgeva.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo Prolia. Las fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en la región subtrocantérica y de la diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa), y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin terapia antirresortiva ósea. Durante el tratamiento con Prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o inglés. A los pacientes que presenten dichos síntomas se les debe evaluar si presentan alguna fractura femoral incompleta, y también se les debe examinar el fémur contralateral.

Después de interrumpir el tratamiento con Prolia pueden presentarse fracturas vertebrales múltiples (FVM), especialmente en pacientes con antecedentes de fractura vertebral.

Se debe recomendar a los pacientes no interrumpir la terapia con Prolia sin asesoría médica. Antes de interrumpir el tratamiento con Prolia debe evaluarse el beneficio/riesgo para cada paciente.

Si el tratamiento con Prolia se interrumpe, deberá considerarse la transición a una terapia antirresortiva alternativa.

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:

Osteoporosis Postmenopáusica

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 30 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, Prolia incrementa la densidad mineral ósea (DMO) y reduce la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales.

Pérdida Ósea en Pacientes Sometidos a Terapia Antineoplásica con Ablación Hormonal

Prolia está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario no metastásico.

Osteoporosis en Hombres

Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

Nuevas precauciones y advertencias:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciban Prolia.

Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D antes de iniciar la terapia. En pacientes con predisposición a presentar hipocalcemia se recomienda instituir una vigilancia de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente durante las primeras semanas del inicio del tratamiento.

Los pacientes bajo tratamiento con Prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a su hospitalización. Este tipo de infecciones fueron más frecuentes en el grupo tratado con denosumab (0,4%) que en el grupo tratado con placebo (0,1%). La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y denosumab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (ONJ, por sus siglas en inglés) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. ONJ fue reportada raramente en pacientes con osteoporosis recibiendo 60 mg cada 6 meses.

En los estudios clínicos, la higiene oral deficiente y los procedimientos dentales invasivos (p.ej., extracción de piezas dentales) fueron factores de riesgo para ONJ en pacientes que recibieron Prolia.

Es importante evaluar los factores de riesgo para ONJ en los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Si se identifican factores de riesgo, se recomienda un

apropiado examen dental preventivo antes del tratamiento con Prolia. Debe mantenerse una buena práctica de higiene durante el tratamiento con Prolia.

Evite procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con Prolia. En aquellos pacientes en quienes no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de manejo basado en la evaluación individual beneficio/riesgo debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante.

A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen ONJ mientras están bajo tratamiento con Prolia deben estar bajo el cuidado de un odontólogo o de un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen ONJ durante el tratamiento con Prolia, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento, tomando en consideración la evaluación individual riesgo/beneficio hasta que la condición se resuelva.

Prolia contiene el mismo principio activo (denosumab) de Xgeva®. Los pacientes recibiendo Prolia no deben recibir Xgeva.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo Prolia. Las fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en la región subtrocantérica y de la diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa), y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin terapia antirresortiva ósea. Durante el tratamiento con Prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o ingles. A los pacientes que presenten dichos síntomas se les debe evaluar si presentan alguna fractura femoral incompleta, y también se les debe examinar el fémur contralateral.

Después de interrumpir el tratamiento con Prolia pueden presentarse fracturas vertebrales múltiples (FVM), especialmente en pacientes con antecedentes de fractura vertebral.

Se debe recomendar a los pacientes no interrumpir la terapia con Prolia sin asesoría médica. Antes de interrumpir el tratamiento con Prolia debe evaluarse el beneficio/riesgo para cada paciente.

Si el tratamiento con Prolia se interrumpe, deberá considerarse la transición a una terapia antirresortiva alternativa.

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

3.3.16 XGEVA® 120 mg / 1.7mL

Expediente : 20052945
Radicado : 2016146296
Fecha : 14/10/2016
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición: Cada frasco ampolla contiene 120mg de Denosumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Xgeva indicado en la prevención de complicaciones óseas (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis ósea de tumores sólidos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento. Hipocalcemia grave sin tratar. Embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones: hipocalcemia: en estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratado con xgeva o ácido zoledrónico, con mayor frecuencia se reportaron casos de hipocalcemia en el grupo tratado con xgeva (9.6%), en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico (5.0%). Además, con mayor frecuencia se observó disminución grado 3 y grado 4 de los niveles de calcio en suero en pacientes que recibieron xgeva en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico. La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con xgeva. Se requiere una complementación de calcio y vitamina d en todos los pacientes, a menos que se presente hipercalcemia. En el postmercadeo se ha reportado hipocalcemia grave sintomática (véase reacciones adversas). Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una complementación adicional a corto plazo de calcio (véase reacciones adversas). Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una complementación adicional a corto plazo de calcio. Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina d antes de iniciar el tratamiento con xgeva. Se recomienda instituir una vigilancia clínica de los niveles de calcio en aquellos pacientes predispuestos a padecer hipocalcemia. Infecciones en piel. En estudios clínicos en pacientes con cáncer avanzado que implica huesos, se reportó infecciones cutáneas que requirieron hospitalización (predominantemente celulitis). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si presentan signos o síntomas de celulitis. Osteonecrosis mandibular (ONM). Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (onj, por sus siglas en inglés u onm por sus siglas en español) en pacientes tratados con

denosumab, predominantemente en pacientes con cáncer avanzado que implica huesos. Los pacientes que desarrollan osteonecrosis mandibular en los ensayos clínicos presentaron factores de riesgo conocidos de ONM que involucra procedimientos dentales invasivos (como por ejemplo: extracciones dentales, implantes dentales, cirugía oral), una higiene bucal deficiente u otra enfermedad dental preexistente, neoplasias avanzadas, infecciones o tratamientos concomitantes (por ejemplo: quimioterapia, corticoesteroides, inhibidores de angiogénesis, radioterapia de cabeza y el cuello). En pacientes con patologías dentales o mandibulares activas (descritas más arriba) se debe considerar la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo apropiado antes de iniciar el tratamiento con xgeva. Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar someterse a procedimientos dentales invasivos. Durante el tratamiento con xgeva debe mantenerse una buena práctica de higiene bucal. Los pacientes que puedan tener o desarrollar ONM durante el tratamiento con xgeva deben ser tratados por un dentista o cirujano maxilofacial. En estos pacientes, la cirugía dental extensiva para tratar ONM puede empeorar su estado. Se debe realizar una evaluación del beneficio/riesgo a nivel individual antes de prescribir xgeva en pacientes con factores de riesgo inevitables de desarrollar ONM, y en pacientes que han desarrollado ONM durante el tratamiento con xgeva. Se reportaron casos de osteonecrosis mandibular (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado que estaban recibiendo 120 mg cada 4 semanas. ONM fue reportada raramente en pacientes con osteoporosis que estaban recibiendo 60 mg cada 6 meses. Fármacos con el mismo ingrediente activo. Xgeva contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en prolia (denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con xgeva no deben recibir prolia.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones precauciones y advertencias.
- Inserto versión 1 de octubre de 2016
- Información para prescribir versión 1 de octubre de 2016

Nueva dosificación:

Dosis

Inyección subcutánea.

La administración debe realizarse por una persona entrenada en técnicas de inyección. Los pacientes deberán recibir suplementos de calcio y vitamina D mientras estén bajo el

tratamiento. Para los pacientes con insuficiencia renal no son necesarios ajustes de la dosis.

Eventos óseos relacionados

Inyección subcutánea (SC) de 120 mg, cada 4 semanas.

Tumor de células gigantes del hueso

120 mg vía SC una vez cada 4 semanas con una dosis de carga de 120 mg en los días 8 y 15 del tratamiento.

O

120 mg vía SC cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de la terapia.

Hipercalcemia de la malignidad

120 mg vía SC cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de la terapia.

Nuevas indicaciones:

Eventos óseos relacionados

XGEVA está indicado en la prevención de complicaciones óseas (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

Tumor de células gigantes del hueso

Xgeva está indicado para el tratamiento del tumor de células gigantes del hueso en adultos o adolescentes esqueléticamente maduros.

Hipercalcemia de la malignidad

Xgeva está indicado para el tratamiento de hipercalcemia de la malignidad refractaria a bisfosfonato intravenoso.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad clínicamente significativa a denosumab o a alguno de los componentes de Xgeva. Hipocalcemia severa no tratada. Embarazo y lactancia.

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 indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones precauciones y advertencias.**

Nueva dosificación:

Dosis

Inyección subcutánea.

La administración debe realizarse por una persona entrenada en técnicas de inyección. Los pacientes deberán recibir suplementos de calcio y vitamina D mientras estén bajo el tratamiento. Para los pacientes con insuficiencia renal no son necesarios ajustes de la dosis.

Eventos óseos relacionados

Inyección subcutánea (SC) de 120 mg, cada 4 semanas.

Tumor de células gigantes del hueso

120 mg vía SC una vez cada 4 semanas con una dosis de carga de 120 mg en los días 8 y 15 del tratamiento.

O

120 mg vía SC cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de la terapia.

Hipercalcemia de la malignidad

120 mg vía SC cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de la terapia.

Nuevas indicaciones:

Eventos óseos relacionados

XGEVA está indicado en la prevención de complicaciones óseas (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

Tumor de células gigantes del hueso

Xgeva está indicado para el tratamiento del tumor de células gigantes del hueso en adultos o adolescentes esqueléticamente maduros.

Hipercalcemia de la malignidad

Xgeva está indicado para el tratamiento de hipercalcemia de la malignidad refractaria a bisfosfonato intravenoso.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad clínicamente significativa a denosumab o a alguno de los componentes de Xgeva. Hipocalcemia severa no tratada. Embarazo y lactancia.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir en advertencias y precauciones: Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciban Prolia y ajustar el inserto y la información para prescribir a esta información.

3.3.17. TRUVADA® 300/200

Expediente : 20009816
Radicado : 2016016442 / 2016137766
Fecha : 03/10/2016
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 300mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 200mg de Emtricitabina.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes

Precauciones y advertencias: acidosis láctica / hepatomegalia severa con esteatosis. Exacerbación de la hepatitis después de la suspensión del tratamiento. Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal. Coadministración con otros productos. Pacientes coinfectados por el VIH 1 y el VHB. Disminución de la densidad mineral ósea. Redistribución de las grasas. Síndrome de reconstitución inmunitaria. Fracaso virológico temprano.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007646 emitido mediante Acta No.

10 de 2016, numeral 3.3.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CO/CR/VE-JUL15-US-DEC13 Fecha de revisión Estados Unidos Diciembre 2013, Local Julio 2015.
- Información para prescribir versión CO/CR/VE-JUL15-US-DEC13 Fecha de revisión Estados Unidos Diciembre 2013, Local Julio 2015

Nuevo grupo etario:

Truvada®, se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales (como los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos o los inhibidores de proteasas) para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años.

Nuevas indicaciones:

Truvada®, una combinación de Emtriva® (emtricitabina) y Viread® (tenofovir disoproxil fumarato), se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales (como los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos o los inhibidores de proteasas) para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

Precauciones y Advertencias:

Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Infección por VHB

Inicio reciente o agravamiento de la insuficiencia renal

Coadministración con otros productos

Efectos óseos del tenofovir DF: Densidad mineral ósea, Defectos en la mineralización:

Redistribución de grasas

Síndrome de reconstitución inmunológica

Falla virológica temprana

Contenido de lactosa

CONCEPTO: Revisada la documentación y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta no. 10 de 2016, numeral 3.3.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CO/CR/VE-JUL15-US-DEC13 Fecha de revisión Estados Unidos Diciembre 2013, Local Julio 2015.
- Información para prescribir versión CO/CR/VE-JUL15-US-DEC13 Fecha de revisión Estados Unidos Diciembre 2013, Local Julio 2015

Nuevo grupo etario:

Truvada®, se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales (como los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos o los inhibidores de proteasas) para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años.

Nuevas indicaciones:

Truvada®, una combinación de Emtriva® (emtricitabina) y Viread® (tenofovir disoproxil fumarato), se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales (como los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos o los inhibidores de proteasas) para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

Precauciones y Advertencias:

Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Infección por VHB

Inicio reciente o agravamiento de la insuficiencia renal

Coadministración con otros productos

Efectos óseos del tenofovir DF: Densidad mineral ósea, Defectos en la mineralización:

Redistribución de grasas

Síndrome de reconstitución inmunológica

Falla virológica temprana

Contenido de lactosa

3.3.18 TARCEVA® TABLETAS LACADAS 150 mg TARCEVA® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19961228/19961229

Radicado : 2016010055 / 2016144125 2016010056 / 2016144122

Fecha : 12/10/2016

Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 150 mg de Erlotinib

Cada tableta contiene 100 mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado o metastásico después del fracaso de al menos un régimen de quimioterapia previo. Útil en pacientes con carcinoma pancreático en asociación con gemcitabina como tratamiento de primera línea.

Tarceva ésta indicado como tratamiento de primera línea del carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzando o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR

Contraindicaciones: Pacientes con fuerte hipersensibilidad al erlotinib o a cualquier otro componente de tarceva.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007651 y Auto No. 2016007381 emitidos por concepto del Acta No. 10 de 2016, numeral 3.3.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión Octubre de 2015 – CDS 16.0
- Información para prescribir versión Octubre de 2015 – CDS 16.0

Nuevas indicaciones:

Carcinoma pulmonar no microcítico:

Tarceva está indicado como tratamiento de primera línea y el tratamiento de mantenimiento del carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.

Tarceva está indicado asimismo para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de al menos una pauta de quimioterapia anterior.

Carcinoma pancreático:

Tarceva en combinación con gemcitabina está indicado como tratamiento de primera línea del carcinoma pancreático localmente avanzado, irresecable o metastásico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2016, numeral 3.3.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la indicación “Tarceva está indicado asimismo para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de al menos una pauta de quimioterapia anterior.”, por lo anterior la la Sala recomienda aprobar las indicaciones para los producto de la referencia únicamente así:

Carcinoma pulmonar no microcítico:

Tarceva está indicado como tratamiento de primera línea y el tratamiento de mantenimiento del carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.

Carcinoma pancreático:

Tarceva en combinación con gemcitabina está indicado como tratamiento de primera línea del carcinoma pancreático localmente avanzado, irresecable o metastásico.

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

3.3.19. DAKLINZA® 60 mg TABLETAS RECUBIERTAS DAKLINZA® 30 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20079424 / 20105646
Radicado : 2016020361 / 2016020364 / 2016145859
Fecha : 14/10/2016
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 60 mg de daclatasvir

Cada tableta recubierta contiene 30 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®

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado No. 2016020361 con el fin de solicitar los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Aprobar las nuevas combinaciones terapéuticas para el producto Daklinza® (daclatasvir), la ampliación de la indicación y la actualización en la posología, de acuerdo a la solicitud hecha mediante radicado No. 2016020361
- Aprobar el texto del inserto para pacientes versión de agosto 2016
- Aprobar la información para prescribir versión de agosto 2016

Nueva dosificación:

Tabla 1: Regímenes recomendados y Duración en Pacientes con VHC Monoinfectados y VHC/VIH Coinfectados^a: Terapia combinada con DAKLINZA 60 mg una vez por día.

Régimen/Población de Pacientes	Duración
DAKLINZA y sofosbuvir	
Genotipos 1-6, ^b sin tratamiento previo o experimentado, ^c sin cirrosis	12 semanas
DAKLINZA, sofosbuvir, y ribavirina	
Genotipos 1-6, ^b sin tratamiento previo o experimentados, ^c con cirrosis: Child-Pugh A or B	12 semanas DAKLINZA y sofosbuvir sin ribavirina durante 12 semanas pueden ser considerado para pacientes con Child-Pugh A.

	Para genotipo 3, considere extender la duración del tratamiento a 24 semanas, con o sin ribavirina.
Genotipos 1-6, ^b sin tratamiento previo o experimentados, ^c con cirrosis: Child-Pugh C	24 semanas Para pacientes que no pueden tolerar la ribavirina, puede considerarse 24 semanas de tratamiento con DAKLINZA y sofosbuvir sin ribavirina.
Genotipos 1-6, ^b pacientes con recurrencia de VHC post-trasplante	12 semanas
DAKLINZA y SUNVEPRA ^d	
Genotipo 1b, sin tratamiento previo o experimentado, ^c con o sin cirrosis compensada	24 semanas
DAKLINZA, SUNVEPRA, peginterferon alfa, y ribavirina ^d	
Genotipo 1 o 4, sin tratamiento previo o experimentado, ^c con o sin cirrosis compensada	24 semanas
DAKLINZA, peginterferon alfa, y ribavirina	
Genotipo 1 or 4, sin tratamiento previo, con o sin cirrosis compensada	24 semanas de DAKLINZA en combinación con 24-48 semanas de peginterferon alfa and ribavirina ^e

^a Para la dosis recomendada con agentes antivirales para el VIH, véase **Interacciones Medicamentosas**

^b Los datos en pacientes con infección por el VHC genotipo 4 son limitados, pero se espera que la combinación de DAKLINZA y sofosbuvir tenga una actividad similar para el VHC genotipo 4 como fue observado para el VHC genotipo 1, basado en actividad antiviral *in vitro* y datos clínicos con DAKLINZA en combinación con peginterferon y ribavirina. Los datos clínicos para soportar el uso de DAKLINZA y sofosbuvir en pacientes infectados por VHC genotipo 6 son limitados y no existen datos de estudios clínicos fase 3 en pacientes con genotipo 5.

^c Falla a tratamiento previo con peginterferon alfa/ribavirina. El régimen de DAKLINZA/sofosbuvir (con o sin ribavirina) también se recomienda para pacientes que fallaron a tratamiento previo con inhibidor de proteasa (PI).

^d Régimen no evaluado en pacientes con VHC coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

^e Si el paciente tiene ARN del VHC indetectable en las dos semanas de tratamiento 4 y 12, los tres componentes del régimen deben continuarse para una duración total de 24 semanas. Si el paciente alcanza

ARN del VHC indetectable, pero no en las dos semanas de tratamiento 4 y 12, DAKLINZA debe ser discontinuado a las 24 semanas y continuar peginterferon alfa y ribavirina durante un total de 48 semanas.

Nuevas indicaciones: Daklinza™ (Daclatasvir) es un inhibidor del complejo de replicación NS5A del virus de la hepatitis C (VHC) indicado como alternativo en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos.

Nuevas precauciones y advertencias:

Embarazo: Uso con Peginterferón alfa y Ribavirina

Las contraindicaciones y advertencias aplicables a peginterferon alfa y ribavirina son aplicables cuando DAKLINZA se usa en combinación con estos medicamentos. Ribavirina puede causar defectos de nacimiento y/o muerte del feto expuesto, y los estudios en animales han demostrado que los interferones tienen efectos abortivos. Se debe tener extremo cuidado para evitar el embarazo en pacientes mujeres y en las parejas de pacientes hombres. No se debe iniciar terapia con ribavirina a menos que se haya obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo inmediatamente antes del inicio de la terapia.

Cuando se usa Daklinza en combinación con Sunvepra, peginterferón alfa y ribavirina, las mujeres en edad fértil y sus parejas hombres deben usar 2 métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de concluido el tratamiento. Se deben realizar pruebas de embarazo mensuales de rutina durante este período. Remítase también a la respectiva información sobre prescripción para peginterferón alfa y ribavirina.

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas

Véase las Contraindicaciones para obtener una lista de los fármacos que están contraindicados para usar con Daklinza debido a una potencial pérdida de actividad virológica. Remítase a la sección Interacciones Medicamentosas para obtener información sobre las interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas. Remítase a la respectiva información sobre prescripción de los otros fármacos del régimen para obtener información sobre interacciones medicamentosas. Se deberá seguir la recomendación más conservadora.

Ha sido reportada bradicardia severa y bloqueo cardíaco en pacientes que reciben amiodarona con Daklinza y sofosbuvir, con o sin otros medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca. La bradicardia ha ocurrido generalmente en un lapso de horas a días. La bradicardia se resolvió generalmente después de la discontinuación del

tratamiento para el VHC. No ha sido establecido el mecanismo del efecto de la bradicardia.

La amiodarona solo se debe coadministrar con Daklinza y sofosbuvir cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos. Para pacientes sin opción de tratamiento alternativo, se recomienda estrecha vigilancia. Los pacientes deben ser monitoreados continuamente en un entorno clínico adecuado durante las primeras 48 horas de coadministración, después de lo cual debe realizarse diariamente monitoreo ambulatorio o auto-monitoreo de la frecuencia cardíaca durante al menos las primeras dos (2) semanas de tratamiento.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe monitorizar la frecuencia cardíaca, como se describió anteriormente, en los pacientes que han discontinuado amiodarona justo antes de iniciar Daklinza y sofosbuvir.

A todos los pacientes que reciben Daklinza y sofosbuvir en combinación con amiodarona se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Consulte la información para prescribir de amiodarona y sofosbuvir.

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:

-Nueva dosificación:

Tabla 1: Regímenes recomendados y Duración en Pacientes con VHC Mono infectados y VHC/VIH Coinfectados^a: Terapia combinada con DAKLINZA 60 mg una vez por día.

Régimen/Población de Pacientes	Duración
DAKLINZA y sofosbuvir	
Genotipos 1-6, ^b sin tratamiento previo o experimentado, ^c sin cirrosis	12 semanas
DAKLINZA, sofosbuvir, y ribavirina	
Genotipos 1-6, ^b sin tratamiento previo o experimentados, ^c con cirrosis: Child-Pugh A or B	12 semanas DAKLINZA y sofosbuvir sin ribavirina durante 12

	semanas poder ser considerado para pacientes con Child-Pugh A. Para genotipo 3, considere extender la duración del tratamiento a 24 semanas, con o sin ribavirina.
Genotipos 1-6, ^b sin tratamiento previo o experimentados, ^c con cirrosis: Child-Pugh C	24 semanas Para pacientes que no pueden tolerar la ribavirina, puede considerarse 24 semanas de tratamiento con DAKLINZA y sofosbuvir sin ribavirina.
Genotipos 1-6, ^b pacientes con recurrencia de VHC post-trasplante	12 semanas
DAKLINZA y SUNVEPRA ^d	
Genotipo 1b, sin tratamiento previo o experimentado, ^c con o sin cirrosis compensada	24 semanas
DAKLINZA, SUNVEPRA, peginterferon alfa, y ribavirina ^d	
Genotipo 1 o 4, sin tratamiento previo o experimentado, ^c con o sin cirrosis compensada	24 semanas
DAKLINZA, peginterferon alfa, y ribavirina	
Genotipo 1 or 4, sin tratamiento previo, con o sin cirrosis compensada	24 semanas de DAKLINZA en combinación con 24-48 semanas de peginterferon alfa and ribavirina ^e

^a Para la dosis recomendada con agentes antivirales para el VIH, veáse *Interacciones Medicamentosas*

^b Los datos en pacientes con infección por el VHC genotipo 4 son limitados, pero se espera que la combinación de DAKLINZA y sofosbuvir tenga una actividad similar para el VHC genotipo 4 como fue observado para el VHC genotipo 1, basado en actividad antiviral *in vitro* y datos clínicos con DAKLINZA en combinación con peginterferon y ribavirina. Los datos clínicos para soportar el uso de DAKLINZA y sofosbuvir en pacientes infectados por VHC genotipo 6 son limitados y no existen datos de estudios clínicos fase 3 en pacientes con genotipo 5.

^c Falla a tratamiento previo con peginterferon alfa/ribavirina. El régimen de DAKLINZA/sofosbuvir (con o sin ribavirina) también se recomienda para pacientes que fallaron a tratamiento previo con inhibidor de proteasa (PI).

^d Régimen no evaluado en pacientes con VHC coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

^e Si el paciente tiene ARN del VHC indetectable en las dos semanas de tratamiento 4 y 12, los tres componentes del régimen deben continuarse para una duración total de 24 semanas. Si el paciente alcanza ARN del VHC indetectable, pero no en las dos semanas de tratamiento 4 y 12, DAKLINZA debe ser discontinuado a las 24 semanas y continuar peginterferon alfa y ribavirina durante un total de 48 semanas.

-Nuevas indicaciones: Daklinza™ (Daclatasvir) es un inhibidor del complejo de replicación NS5A del virus de la hepatitis C (VHC) indicado como alternativo en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos.

-Nuevas precauciones y advertencias:

Embarazo: Uso con Peginterferón alfa y Ribavirina

Las contraindicaciones y advertencias aplicables a peginterferon alfa y ribavirina son aplicables cuando DAKLINZA se usa en combinación con estos medicamentos. Ribavirina puede causar defectos de nacimiento y/o muerte del feto expuesto, y los estudios en animales han demostrado que los interferones tienen efectos abortivos. Se debe tener extremo cuidado para evitar el embarazo en pacientes mujeres y en las parejas de pacientes hombres. No se debe iniciar terapia con ribavirina a menos que se haya obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo inmediatamente antes del inicio de la terapia.

Cuando se usa Daklinza en combinación con Sunvepra, peginterferón alfa y ribavirina, las mujeres en edad fértil y sus parejas hombres deben usar 2 métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de concluido el tratamiento. Se deben realizar pruebas de embarazo mensuales de rutina durante este período. Remítase también a la respectiva información sobre prescripción para peginterferón alfa y ribavirina.

-Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas

Véase las Contraindicaciones para obtener una lista de los fármacos que están contraindicados para usar con Daklinza debido a una potencial pérdida de actividad virológica. Remítase a la sección Interacciones Medicamentosas para obtener información sobre las interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas. Remítase a la respectiva información sobre

prescripción de los otros fármacos del régimen para obtener información sobre interacciones medicamentosas. Se deberá seguir la recomendación más conservadora.

Ha sido reportada bradicardia severa y bloqueo cardíaco en pacientes que reciben amiodarona con Daklinza y sofosbuvir, con o sin otros medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca. La bradicardia ha ocurrido generalmente en un lapso de horas a días. La bradicardia se resolvió generalmente después de la discontinuación del tratamiento para el VHC. No ha sido establecido el mecanismo del efecto de la bradicardia.

La amiodarona solo se debe coadministrar con Daklinza y sofosbuvir cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos. Para pacientes sin opción de tratamiento alternativo, se recomienda estrecha vigilancia. Los pacientes deben ser monitoreados continuamente en un entorno clínico adecuado durante las primeras 48 horas de coadministración, después de lo cual debe realizarse diariamente monitoreo ambulatorio o auto-monitoreo de la frecuencia cardíaca durante al menos las primeras dos (2) semanas de tratamiento.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe monitorizar la frecuencia cardíaca, como se describió anteriormente, en los pacientes que han discontinuado amiodarona justo antes de iniciar Daklinza y sofosbuvir.

A todos los pacientes que reciben Daklinza y sofosbuvir en combinación con amiodarona se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Incremento del riesgo exacerbación de hepatitis B

Sin embargo Debe incluir en advertencias de manera explícita el incremento del riesgo riesgo exacerbación de hepatitis B

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

La Sala, hace extensivo el concepto emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.6.2 a todos los productos con principio activo daclatasvir.

3.3.20 GAZYVA®

Expediente : 20065694

Radicado : 2015172413 / 2016130524
Fecha : 16/09/2016
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada 40 mL contiene 1000mg de Obinutuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para solución para infusión

Indicaciones: Gazyva® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

Contraindicaciones: Gazyva® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (mediada por IGE) al obinutuzumab o a alguno de los excipientes. Precauciones y advertencias: debe registrarse (o identificarse) claramente en la historia clínica del paciente el nombre comercial del producto administrado con objeto de mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007984 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.3.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión CDS 4.0 de Agosto de 2015
- Información para prescribir versión CDS 4.0 de Agosto de 2015

Nuevas indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica

Gazyva® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

Linfoma folicular

Gazyva en combinación con bendamustina, seguido por el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA, está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF) que no han respondido o han sufrido una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con rituximab o con un régimen que contuviera rituximab o después del mismo.

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.

3.3.21 CELSENTRI 150mg CELSENTRI 300mg

Expediente : 19989116 / 19989118
 Radicado : 2016136527 / 2016136530
 Fecha : 27/09/2016
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150mg de Maraviroc
 Cada tableta recubierta contiene 300mg de Maraviroc

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Indicado en combinación con otros antiretrovirales para pacientes adultos con infección por hiv-1 ccr5- trópico, con evidencia de replicación viral y con antecedente de tratamiento.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad identificada al principio activo o a alguno de los excipientes. Menores de 18 años y mayores de 65 años, embarazo, lactancia y daño hepático. Precauciones: uso solo por especialista, deben genotipificarse los pacientes que lo reciben, usar únicamente asociado a otros antiretrovirales. Pacientes con hipotensión postural

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión PDS17/IPI05 de fecha 08 de Marzo de 2016
- Información para prescribir versión PDS17/IPI05 de fecha 08 de Marzo de 2016

Nueva dosificación:

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el manejo de infección por VIH.

Al iniciar la terapia con Celsentri deberán considerarse los siguientes puntos:

- Para el uso apropiado de Celsentri se requiere de una prueba de tropismo (referirse a Advertencias y Precauciones).
- No se recomienda el uso de Celsentri en pacientes con VIH-1 con tropismo CXCR4 o dual/mixto, dado que no se demostró su eficacia en un estudio fase 2 en este grupo de pacientes-

Celsentri puede tomarse con o sin alimentos.

Adultos

La dosis recomendada de Celsentri es de 150 mg, 300 mg o 600 mg dos veces al día dependiendo de las interacciones con la terapia concomitante antirretroviral y con otros medicamentos (referirse a la Tabla 2 e Interacciones).

Tabla 2 Régimen de Dosificación Recomendado en Adultos

Medicamentos concomitantes	Dosis de CELSENTRI recomendada
Inhibidores potentes del CYP3A (con o sin un inductor del CYP3A) incluyendo, pero no limitándose a: • Delavirdina, reforzado con elvitegravir • ketoconazol, itraconazol, claritromicina • otros inhibidores potentes del CYP3A (e.j., nefazodona, telitromicina) • inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir) • boceprevir, telaprevir	150 mg dos veces al día
Inductores potentes del CYP3A (sin un inhibidor potente del CYP3A) incluyendo, pero no limitándose a: • carbamezepina, fenobarbital, y fenitoína • efavirenz • etravirina • rifampicina	600 mg dos veces al día
Otros medicamentos concomitantes que no sean inhibidores potentes del CYP3A o inductores potentes del CYP3A, incluyendo: • todos los NRTIs • enfuvirtida • nevirapina • raltegravir • tipranavir/ritonavir	300 mg dos veces al día

Niños y Adolescentes

La seguridad y eficacia del uso de maraviroc en niños menores de 18 años de edad no ha sido establecida. Por lo tanto, no se recomienda su uso en niños.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada; por lo tanto, deberá ejercerse precaución cuando se administre Celsentri a pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Se recomienda la dosificación una vez al día en pacientes adultos con insuficiencia renal que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A4 como:

- Inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir) (ver Tabla 2)
- Boceprevir, telaprevir
- Delavirdina, reforzado con elvitegravir
- ketoconazol, itraconazol, claritromicina, nefazodona, telitromicina.

Celsentri deberá usarse con precaución en pacientes adultos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A.

Celsentri debe dosificarse cada 24 horas en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <80 mL/min), incluyendo pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) que requieran diálisis, que estén recibiendo Celsentri en combinación con inhibidores potentes de la CYP3A (referirse a Advertencias y Precauciones, Interacciones y Farmacocinética). Estas recomendaciones de dosificación se basan en información de un estudio de insuficiencia renal (referirse a la Farmacocinética) además de en el modelado de información farmacocinética en sujetos con varios grados de insuficiencia renal.

No se requiere de un ajuste de dosis para los pacientes adultos con insuficiencia renal, incluyendo pacientes con ESRD, que requieran de diálisis y no estén recibiendo un inhibidor potente de la CYP3A en combinación con Celsentri. La Tabla 2 a continuación proporciona normas para el ajuste del intervalo de dosificación.

Tabla 2 Ajustes de la dosis y del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal

Intervalo de dosificación de maraviroc recomendado	Depuración de creatinina <80 mL/min*
Si se administra sin inhibidores potentes de la CYP3A o si se coadministra con tipranavir/ritonavir	No se requiere de un ajuste del intervalo (300 mg de maraviroc cada 12 horas)
Si se coadministra con fosamprenavir/ritonavir	150 mg de maraviroc cada 12 horas

Si se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A, e.j. saquinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, ketoconazol, boceprevir, telaprevir	150 mg de maraviroc cada 24 horas
---	-----------------------------------

Insuficiencia hepática

La información limitada en pacientes adultos con insuficiencia hepática leve a moderada demostró un pequeño incremento en la C_{max} de Celsentri, sugiriendo que no se requiere de un ajuste de la dosis. Sin embargo, maraviroc debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas indicaciones:

Celsentri, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para pacientes adultos infectados solo con VIH-1 con tropismo CCR5.

Nuevas precauciones y advertencias:

Seguridad hepática

Se ha observado un incremento en las reacciones adversas hepáticas con Celsentri durante los estudios con sujetos adultos con infección por VIH que ya habían recibido tratamiento, a pesar de que no existió un incremento global en el Grado 3/4 de ACTG de las anormalidades en las pruebas de función hepática (referirse a Reacciones Adversas). Existieron menos casos de trastornos hepatobiliares reportados en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se encontraban en tratamiento con Celsentri que en pacientes que se encontraban bajo efavirenz pero la incidencia global de eventos adversos hepáticos y el Grado 3/4 para anormalidades en las pruebas de función hepática en pacientes que no habían recibido tratamiento previo fue similar entre Celsentri y efavirenz.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con Celsentri. Deberá considerarse poderosamente la discontinuación de Celsentri en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha de hipersensibilidad relacionada con el fármaco o en pacientes con incremento en las transaminasas hepáticas combinado con rash u otros síntomas sistémicos de una potencial hipersensibilidad (e.j. rash prurítico, eosinofilia o IgE elevada).

Existe información limitada en pacientes con co- infección de virus hepatitis B y/o C (véase Estudios Clínicos). Deberá ejercerse precaución al tratar estos pacientes. En caso de terapia antiviral concomitante para la hepatitis B y/o C, favor de referirse a la información del producto pertinente para estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática pre- existente, incluyendo hepatitis crónica activa, pueden tener una mayor frecuencia de anormalidades en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deberán ser monitoreados conforme a la práctica estándar.

La seguridad y eficacia de Celsentri no ha sido estudiada específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Dado que existe una experiencia limitada en pacientes con una función hepática reducida, Celsentri deberá usarse con precaución en esta población.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo eventos graves y potencialmente riesgosos para la vida en pacientes tomando Celsentri, en la mayoría de los casos en forma concomitante con otros fármacos asociados con estas reacciones. Estas reacciones estuvieron caracterizadas por aspectos que incluyeron rash, hallazgos constitucionales, y algunas veces disfunción orgánica e insuficiencia hepática. Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (referirse a Reacciones Adversas). Descontinúe el Celsentri y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves. El retardo en el paro del tratamiento con Celsentri o con otros fármacos sospechosos después del establecimiento del rash puede tener como resultado una reacción que ponga en riesgo la vida. Deberá monitorearse el estado clínico incluyendo a las aminotransferasas hepáticas y la terapia apropiada iniciada.

Seguridad cardiovascular

Utilícese con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares.

Durante los estudios Fase 3 en pacientes adultos que habían recibido tratamiento previamente, con virus con tropismo CCR5, diez sujetos (1.2%) que recibieron Celsentri (en comparación con uno bajo placebo) presentaron eventos de cardiopatías isquémicas [seis pacientes (1.4%) en el grupo de Celsentri una vez al día y cuatro pacientes (0.9%) en el grupo de dos veces al día]. Estos sujetos generalmente tenían cardiopatías o factores de riesgo cardíacos antes del uso de Celsentri, y la contribución relativa de Celsentri a estos eventos se desconoce.

En el estudio Fase 2b/3 en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente, tres sujetos (0.8%) que recibieron CELSENTRI presentaron eventos relacionados con cardiopatías isquémicas y cinco sujetos (1.4%) que recibieron efavirenz presentaron dichos efectos (exposición total 506 y 508 pacientes-año para CELSENTRI y efavirenz, respectivamente).

Hipotensión Postural

Cuando se administró Celsentri en estudios con voluntarios sanos a dosis más elevadas que la dosis recomendada, se observaron casos de hipotensión postural sintomática con mayor frecuencia que con el placebo. Deberá tenerse precaución cuando se administre Celsentri a pacientes con insuficiencia renal grave, tienen un historial de, o factores de riesgo para, hipotensión postural o que estén recibiendo medicamentos concomitantes que se sepa disminuyan la presión sanguínea.

Pacientes con insuficiencia renal grave tratados con inhibidores potentes de la CYP3A o reforzados con inhibidores de la proteasa (PIs) tienen un mayor riesgo de presentar hipotensión postural debido al aumento en las concentraciones de Maraviroc.

Pacientes con padecimientos cardiovasculares concomitantes pueden estar en un riesgo mayor de presentar eventos adversos cardiovasculares disparados por la hipotensión postural.

Insuficiencia Renal

Un estudio evaluó la farmacocinética y seguridad de Celsentri en sujetos adultos con distintos grados de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. En este estudio se observaron disminuciones transitorias en la media de la depuración de creatinina en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada así como en los voluntarios sanos que recibieron 150 mg de Celsentri (Frecuencia de dosificación: voluntarios sanos - una vez cada 12 horas; insuficiencia leve - una vez cada 24 horas; insuficiencia moderada - una vez cada 48 horas) y saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día la cual se resolvió con la continuando la dosificación. No existió una relación entre la disminución en la media de la depuración de creatinina, y la creatinina sérica basal media. En general, Celsentri fue bien tolerado en este estudio reportándose más eventos adversos (la mayoría leves) en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada recibiendo Celsentri y saquinavir/ritonavir.

La **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** proporciona normas para el ajuste de la dosis y/o del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal con y sin inhibidores potentes de la CYP3A co-administrados.

Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave al momento del inicio de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), pueden surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o deterioro de los síntomas. Normalmente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de inicio de la HAART. Ejemplo relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (conocido anteriormente como *Pneumocystis carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio deberá ser evaluado y se deberá iniciar tratamiento cuando sea necesario. También se han reportado trastornos

autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) ocurriendo en el síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de presentación es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser de presentación atípica.

Tropismo

Celsentri debe ser tomado como parte de un régimen antirretroviral combinado. En condiciones óptimas Celsentri deberá ser combinado con otros antirretrovirales a los que sea susceptible el virus del paciente.

Celsentri sólo deberá utilizarse si solo es detectable el VIH-1 con tropismo CCR5 (es decir que no se detecten virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto) determinado por un método de detección adecuadamente validado y sensible (referirse a Indicaciones, Dosis y Administración y Farmacodinamia). El tropismo viral no puede predecirse a partir del historial de tratamiento o determinarse a partir de muestras almacenadas; sólo puede usarse una muestra fresca del paciente para determinar el tropismo viral.

En pacientes infectados con VIH-1 pueden ocurrir cambios en el tropismo viral a través del tiempo. Por lo tanto, es necesario iniciar la terapia poco después de la prueba de tropismo.

Ajuste de la dosis

Los médicos deben asegurarse de que se haga un ajuste adecuado de la dosis de Celsentri cuando Celsentri se co-administre con potentes inhibidores y/o inductores de la CYP3A dado que pueden afectarse las concentraciones y/o los efectos terapéuticos de Celsentri (referirse Dosis y Administración e Interacciones). Referirse a la información de producto respectiva de los demás medicamentos usados en combinación con Celsentri.

Información para Pacientes

Debe advertirse a los pacientes que las terapias antirretrovirales incluyendo a Celsentri no han mostrado evitar el riesgo de transmisión de VIH a los demás mediante contacto sexual o contaminación con sangre. Ellos deben continuar usando las precauciones apropiadas. También deberá informarse a los pacientes que Celsentri no es una cura para la infección por VIH-1.

Nuevas interacciones:

El maraviroc es un sustrato de la CYP3A4 del citocromo P450. La co-administración de Celsentri con medicamentos que induzcan a la CYP3A puede disminuir las concentraciones de maraviroc y reducir sus efectos terapéuticos. La co-administración de Celsentri con medicamentos que inhiban a la CYP3A puede incrementar las concentraciones plasmáticas de maraviroc. Se recomienda un ajuste de la dosis de Celsentri cuando maraviroc se co-administre con potentes inhibidores y/o inductores de

la CYP3A. A continuación se proporcionan mayores detalles de medicamentos administrados en forma concomitante.

Estudios en microsomas hepáticos humanos y sistemas enzimáticos recombinantes han demostrado que el maraviroc no inhibe a las enzimas P450 principales a concentraciones clínicamente relevantes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4). Maraviroc no tiene un efecto clínico relevante sobre la farmacocinética del midazolam, los anticonceptivos orales etinilestradiol y levonorgestrel, o la proporción urinaria 6 β -hidroxicortisol/cortisol, sugiriendo que no hay inhibición o inducción de la CYP3A4 in vivo. A pesar de la ausencia de inhibición de la CYP2D6 in vitro, el maraviroc causó incremento en la proporción metabólica de debrisoquina a 600 mg una vez al día a pesar de que no ocurrió a 300 mg dos veces al día. Por lo tanto, no puede excluirse una inhibición potencial de la CYP2D6 a una mayor exposición a maraviroc. Con base en la información in vitro y clínica, el potencial de Celsentri de afectar la farmacocinética de los medicamentos co-administrados es baja.

La depuración renal es responsable de aproximadamente 23% de la eliminación total de maraviroc cuando el Celsentri se administra sin inhibidores de la CYP3A. Dado que se involucran procesos tanto activos como pasivos, existe el potencial de una competencia por la eliminación con otros principios activos eliminados por vía renal. Sin embargo, la co-administración de maraviroc con tenofovir (sustrato para eliminación renal) y con Cotrimoxazol (contiene trimetoprima, un inhibidor del transporte catiónico renal), no mostró efecto sobre la farmacocinética del maraviroc. Además, la co-administración de maraviroc con lamivudina/zidovudina no mostró efectos del maraviroc sobre la farmacocinética de la lamivudina (eliminada principalmente por vía renal) o de la zidovudina (metabolismo no-P450 y eliminación renal).

El maraviroc inhibe a la glicoproteína P in vitro (el IC₅₀ es 183 μ M). Sin embargo, el Maraviroc no afecta significativamente la farmacocinético de la digoxina in vivo, sugiriendo que CELSENTRI no inhibe ni induce la actividad de la glicoproteína-P.

Tabla 3 Interacciones y recomendaciones de dosificación en adultos con otros medicamentos:

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Anti-infecciosos		
Antirretrovirales		
Inhibidores de la Transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos/nucleósidos (NRTIs)		

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%]] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Lamivudina 150 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ de la lamivudina: ↔ 1.13 (0.98, 1.32) C _{max} de la amivudina: ↔ 1.16 (0.88, 1.54) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera efecto.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹ No se observó ni se esperó interacción clínicamente significativa con los NRTIs.
Tenofovir 300 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↔ 1.03 (0.98, 1.09) C _{max} del maraviroc: ↔ 1.03 (0.90, 1.19) Las concentraciones de Tenofovir no se determinaron, no se espera efecto.	
Zidovudina 300 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ de la zidovudina: ↔ 0.98 (0.79, 1.22) C _{max} de la zidovudina: ↔ 0.92 (0.68, 1.24) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera efecto.	
Inhibidores de la integrasa		
Elvitegravir/ritonavir 150/100mg QD (Maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2.86 (2.33-3.51) Maraviroc C _{max} : ↑ 2.15 (1.71-2.69) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4.23 (3.47-5.16) Elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1.07 (0.96-1.18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1.01 (0.89-1.15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1.09 (0.95-1.26)	CELSENTRI—150 mg dos veces al día cuando se co-administre reforzado con elvitegravir
Raltegravir 400 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↓ 0.86 (0.80, 0.92) C _{max} del maraviroc: ↓ 0.79 (0.67, 0.94) ABC ₁₂ del raltegravir: ↓ 0.63 (0.44, 0.90) C _{max} del raltegravir: ↔ 0.67 (0.41, 1.08) C ₁₂ del raltegravir: ↓ 0.72 (0.58, 0.90)	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹ No se observó interacción clínicamente significativa.
Inhibidores de la Transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTIs)		

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Efavirenz 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↓ 0.55 (0.49, 0.62) C _{max} del maraviroc: ↓ 0.49 (0.38, 0.63) Las concentraciones de efavirenz no se determinaron, no se espera efecto.	CELESTRI 600 mg dos veces al día cuando se co-administre con efavirenz en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Para combinación de efavirenz y un PI, ver a continuación.
Etravirina 200 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↓ 0.47 (0.38, 0.58) C _{max} del maraviroc: ↓ 0.40 (0.28, 0.57) ABC ₁₂ de la etravirina: ↔ 1.06 (0.99, 1.14) C _{max} de la etravirina: ↔ 1.05 (0.95, 1.17) C ₁₂ de la etravirina: ↔ 1.08 (0.98, 1.19)	CELESTRI 600 mg dos veces al día cuando se co-administra con etravirina en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Para combinación de etravirina y un PI, ver a continuación.
Nevirapina 200 mg BID (maraviroc 300 mg dosis única)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↔ comparado contra los controles históricos C _{max} del maraviroc: ↑ en comparación contra los controles históricos Las concentraciones de Nevirapina no se determinaron, no se espera efecto.	CELESTRI 300 mg dos veces al día¹
Delavirdina	Se cuenta con información limitada de la co-administración con delavirdina. La delavirdina es un inhibidor potente de la CYP3A. El análisis de la PK poblacional en estudios fase 3 sugiere que una reducción de la dosis de maraviroc cuando se co-administre con delavirdina proporciona una exposición adecuada al maraviroc	CELESTRI 150 mg dos veces al día
Agentes HCV		
Boceprevir 800 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3.02 (2.53, 3.59) Maraviroc C _{max} : ↑ 3.33 (2.54, 4.36) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 2.78 (2.40-3.23) Las concentraciones de Boceprevir fueron consistentes con los datos históricos.	CELESTRI—150 mg dos veces al día cuando se co-administra con boceprevir

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Telaprevir 750 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 9.49 (7.94, 11.34) Maraviroc C _{max} : ↑ 7.81 (5.92, 10.32) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 10.17 (8.73-11.85) Las concentraciones de Telaprevir fueron consistentes con los datos históricos.	CELSENTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administra con telaprevir
Interferón pegilado y ribavirina	El interferón pegilado y la ribavirina no han sido estudiados, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día
Inhibidores de la proteasa HIV (PIs)		
Atazanavir 400 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc ↑ 3.57 (3.30, 3.87) C _{max} del maraviroc: ↑ 2.09 (1.31, 4.19) Las concentraciones de atazanavir no se determinaron, no se espera efecto.	CELSENTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administre con un inhibidor de la proteasa potencializado o no potencializado, excepto para tipranavir/ritonavir (ver a continuación para una recomendación por separado para Tipranavir/ritonavir).
Nelfinavir	Se cuenta con información limitada disponible para la co-administración con nelfinavir. El nelfinavir es un inhibidor potente de la CYP3A y se esperaría que incrementa las concentraciones de maraviroc.	CELSENTRI 150 mg de dos veces al día no han demostrado tener un efecto clínicamente significativo sobre los niveles de exposición al PI.
Indinavir	Se cuenta con información limitada disponible para la co-administración con indinavir. El indinavir es un inhibidor potente de la CYP3A. El análisis de la PK poblacional en estudios fase 3 sugiere que una reducción de la dosis de maraviroc cuando se co-administre con indinavir proporciona una exposición adecuada al maraviroc.	
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc ↑ 4.88 (3.28, 6.49) C _{max} del maraviroc: ↑ 2.67 (1.72, 2.55) Las concentraciones de Atazanavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc ↑ 3.95 (3.43, 4.56) C _{max} del maraviroc: ↑ 1.97 (1.66, 2.34) Las concentraciones de lopinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc ↑ 9.77 (7.87, 12.1) C _{max} del maraviroc: ↑ 4.78 (3.41, 6.71) Las concentraciones de saquinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	AUC ₁₂ del maraviroc ↑ 4.05 (2.94, 5.59) C _{max} del maraviroc: ↑ 2.29 (1.46, 3.59) Las concentraciones de darunavir/ritonavir fueron consistentes con la información histórica.	

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC_{12} del maraviroc: $\uparrow$ 2.49 (2.19-2.82) C_{max} del maraviroc: $\uparrow$ 1.52 (1.27-1.82) C_{12} del maraviroc: $\uparrow$ 4.74 (4.03-5.57)	
Fosamprenavir/ritonavir 1400 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg QD)	ABC_{12} del amprenavir: $\downarrow$ 0.65 (0.59-0.71) C_{max} del amprenavir: $\downarrow$ 0.66 (0.59-0.75) C_{12} del amprenavir: $\downarrow$ 0.64 (0.57-0.73) ABC_{12} del ritonavir: $\downarrow$ 0.66 (0.58-0.76) C_{max} del ritonavir: $\downarrow$ 0.61 (0.50-0.73) C_{12} del ritonavir: $\leftrightarrow$ 0.86 (0.14-5.28) ABC_{24} del maraviroc: $\uparrow$ 2.26 (1.99-2.58) C_{max} del maraviroc: $\uparrow$ 1.45 (1.20-1.74) C_{24} del maraviroc: $\uparrow$ 1.80 (1.53-2.13) ABC_{24} del amprenavir: $\downarrow$ 0.70 (0.64-0.77) C_{max} del amprenavir: $\downarrow$ 0.71 (0.62-0.80) C_{24} del amprenavir: $\downarrow$ 0.85 (0.75-0.97) ABC_{24} del ritonavir: $\downarrow$ 0.70 (0.61-0.80) C_{max} del ritonavir: $\downarrow$ 0.69 (0.57-0.84) C_{24} del ritonavir: $\leftrightarrow$ 2.66 (0.41-17.23)	

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc ↔ 1.02 (0.85, 1.23) C _{max} del maraviroc: ↔ 0.86 (0.61, 1.21) Las concentraciones de tipranavir/ritonavir son consistentes con la información histórica.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹
NNRTI + PI		
Efavirenz 600 mg QD + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↑ 2.53 (2.24, 2.87) C _{max} del maraviroc: ↑ 1.25 (1.01, 1.55) Las concentraciones de efavirenz, lopinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	CELSENTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administre con efavirenz o con etravirina y un inhibidor de la Proteasa (excepto fosamprenavir/ritonavir donde la dosis deberá ser 300 mg dos veces al día o tipranavir/ritonavir donde la dosis deberá ser 600 mg dos veces al día).
Efavirenz 600 mg QD + saquinavir/ritonavir 1000mg/100mg BID (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↑ 5.00 (4.26, 5.87) C _{max} del maraviroc: ↑ 2.26 (1.64, 3.11) Las concentraciones de efavirenz, saquinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Efavirenz y-atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir	No estudiado. Con base en el grado de inhibición del atazanavir/ritonavir o del darunavir/ritonavir en ausencia de efavirenz, se espera un incremento en la exposición.	

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Etravirina y-darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg BID)	ABC₁₂ del maraviroc: ↑ 3.10 (2.57, 3.74) C_{max} del maraviroc: ↑ 1.77 (1.20, 2.60) ABC₁₂ del etravirina: ↔ 1.00 (0.86, 1.15) C_{max} del etravirina: ↔ 1.08 (0.98, 1.20) C₁₂ del etravirina: ↓ 0.81 (0.65, 1.01) ABC₁₂ del darunavir: ↓ 0.86 (0.76, 0.96) C_{max} del darunavir: ↔ 0.96 (0.84, 1.10) C₁₂ del darunavir: ↓ 0.77 (0.69, 0.85) ABC₁₂ del ritonavir: ↔ 0.93 (0.75, 1.16) C_{max} del ritonavir: ↔ 1.02 (0.80, 1.30) C₁₂ del ritonavir: ↓ 0.74 (0.63, 0.86)	
Etravirina y-lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir	No estudiado. Con base en el grado de inhibición del lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir en ausencia de etravirina, se espera un incremento en la exposición.	
Antibióticos		
Sulfametoxazol/ Trimetoprima 800 mg/160 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC₁₂ del maraviroc: ↔ 1.11 (1.01, 1.21) C_{max} del maraviroc: ↔ 1.19 (1.04, 1.37) Las concentraciones de sulfametoxazol/trimetoprima no se determinaron, no se espera efecto.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹
Rifampicina 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	ABC₁₂ del maraviroc: ↓ 0.37 (0.33, 0.41) C_{max} del maraviroc: ↓ 0.34 (0.26, 0.43) Las concentraciones de rifampicina no se determinaron, no se espera efecto.	CELSENTRI 600 mg dos veces al día cuando se co-administre con rifampicina en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Este ajuste de dosis no ha sido estudiado en pacientes con

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
		VIH.
Rifabutina + PI	No estudiado. Se considera que la rifabutina es un inductor más débil que la rifampicina. Al combinar la rifabutina con inhibidores de la proteasa que sean inhibidores potentes de la CYP3A se espera un efecto inhibitorio neto sobre el maraviroc.	CELSENTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administre con rifabutina y un PI (excepto tipranavir/ritonavir donde la dosis deberá ser de 300 mg dos veces al día).
Claritromicina, Telitromicina	No estudiado, pero ambos son inhibidores potentes de la CYP3A y se esperaría que incrementen las concentraciones de maraviroc.	CELSENTRI 150 mg dos veces al día
Antimicóticos		
Ketoconazol 400 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↑ 5.00 (3.98, 6.29) C _{max} del maraviroc: ↑ 3.38 (2.38, 4.78) Las concentraciones de ketoconazol no se determinaron, no se espera efecto.	CELSENTRI 150 mg dos veces al día
Itraconazol	No estudiado. El itraconazol, es un inhibidor potente de la CYP3A y se esperaría que incrementa la exposición al maraviroc.	CELSENTRI 150 mg dos veces al día
Fluconazol	Se considera que el fluconazol es un inhibidor moderado de la CYP3A. Los estudios de PK poblacional sugieren que no se requiere de un ajuste de la dosis de maraviroc.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹ No se esperan interacción clínicamente significativa con el fluconazol
Fármacos para tratar adicciones		
Metadona	No estudiada, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹
Buprenorfina	No estudiada, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹
Medicamentos hipolipemiantes		

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Estatinas	No estudiado, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹
Antiarrítmicos		
Digoxina 0.25 mg una dosis (Maraviroc 300 mg BID)	Digoxina. AUC _t : ↔ 1.00 Digoxina. C _{max} : ↔ 1.04 Concentraciones de Maraviroc no medidas, no se esperaba interacción.	Maraviroc 300 mg dos veces al día ¹
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol 30 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del etinilestradiol.: ↔ 1.00 (0.95, 1.05) C _{max} del etinilestradiol.: ↔ 0.99 (0.91, 1.06) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹
Levonorgestrel 150 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del levonorgestrel.: ↔ 0.98 (0.92, 1.04) C _{max} del levonorgestrel.: ↔ 1.01 (0.93, 1.08) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹
Benzodiazepinas		
Midazolam 7.5 mg dosis única (maraviroc 300 mg BID)	Midazolam. ABC: ↔ 1.18 (1.04, 1.34) Midazolam. C _{max} : ↔ 1.21 (0.92, 1.60) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día¹
Productos herbolarios		
Hierba de San Juan	Se espera que la co-administración de maraviroc con hierba de San Juan disminuya sustancialmente Las concentraciones de maraviroc y pueda resultar en niveles subóptimos de maraviroc y llevar a una pérdida de la respuesta virológica y una posible resistencia al maraviroc.	No se recomienda el uso concomitante de maraviroc y Hierba de San Juan (Hypericum Perforatum) o de productos que contengan Hierba de San Juan.

QD = una vez al día
TID = tres veces al día
C = concentración

BID = dos veces al día

ABC = área bajo la curva

1 Si se co-administra con un inhibidor y/o inductor potente de la CYP3A, dosificar maraviroc conforme a la Tabla 1.

Capacidad para realizar tareas que requieran habilidades de juicio, motoras o cognitivas
No existen estudios que investiguen el efecto del Maraviroc sobre la capacidad para realizar tareas que requieran habilidades de juicio, motoras o cognitivas. Sin embargo, informarse a los pacientes acerca de la posible aparición de síntomas relacionados con la hipotensión postural como mareos cuando tomen Maraviroc. Si resultan afectados, los pacientes deberán evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir, andar en bicicleta u operar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Información de estudios clínicos

Adultos

Celsentri ha sido estudiado en 1374 pacientes infectados con VIH-1 que recibieron al menos una dosis de Celsentri durante tres estudios clínicos Fase 3. Esto incluye 426 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 360 pacientes que no habían recibido tratamiento anteriormente, quienes recibieron 300 mg (dosis equivalente) dos veces al día y 414 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 174 pacientes que no habían recibido tratamiento previamente quienes recibieron 300 mg una vez al día. El perfil de seguridad de Celsentri se basa en 786 pacientes infectados con VIH-1 quienes recibieron 300 mg (dosis equivalente) de Celsentri dos veces al día. La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se basa en información combinada de dos estudios fase 3 en pacientes adultos a los que ya se había administrado tratamiento (Motivate 1 y Motivate 2) y un estudio en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previamente (MERIT) en pacientes infectados con VIH-1, con tropismo CCR5.

El índice de discontinuación permanente debida a cualquier reacción adversa fue similar en pacientes que habían recibido el tratamiento previamente, recibiendo Celsentri dos veces al día + tratamiento de base optimizado (OBT por sus siglas en inglés) (3.5%) y aquellos que recibieron OBT exclusivamente (3.3%) e inferior en pacientes que no habían recibido el tratamiento de previamente, recibiendo 300 mg de Celsentri dos veces al día en comparación con aquellos que recibieron efavirenz.

Las reacciones adversas se encuentran enlistadas por clase de sistema orgánico (SOC - por sus siglas en inglés) y frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como 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 $< 1/1,000$) y muy raro ($< 1/10,000$). Las reacciones adversas y las

anormalidades de laboratorio presentadas a continuación no están ajustados de acuerdo a la exposición.

Pacientes que ya habían recibido tratamiento

La Tabla 4 y Tabla 5 resumen toda la información del tratamiento doble ciego (dos veces al día=551, placebo=160 pacientes años de exposición) combinada a partir de los estudios Fase 3 Motivate 1 y 2.

Tabla 4 Reacciones adversas de todas las intensidades que ocurrieron entre pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo 300 mg (dosis equivalente) de Celsentri dos veces al día + OBT con una incidencia de $\square$ 1% y en una proporción mayor que los pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios Motivate 1 & Motivate 2 juntos)

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Mayor frecuencia
Trastornos metabólicos y de la alimentación	Disminución de peso	Común
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Común
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica, mareo, parestesia, disgeusia, somnolencia	Común
Respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	Común
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia	Común
Trastornos hepatobiliares	Alanino aminotransferasa (ALT) incrementada, aspartato aminotransferasa (AST) incrementada, gama-glutamilttransferasa (GGT) incrementada	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, alopecia	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares, dolor de espalda, dolor en las extremidades, creatina fosfocinasa sanguínea incrementada	Común
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia, fatiga	Común

Anormalidades de laboratorio en pacientes que ya habían recibido tratamiento

Tabla 5 Anormalidades clínicamente significativas Grado 3 o 4 en pruebas de laboratorio (criterio ACTG) reportadas en pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo CELSENTRI, 300 mg (dosis equivalente) dos veces al día + OBT con una incidencia de $\geq 1\%$ y en una proporción mayor que pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios MOTIVATE 1 & MOTIVATE 2 juntos)

Parámetro de Laboratorio	Intervalo de la anomalía	Grado	CELSENTRI-dos veces al día + OBT N=421 ¹ (%)	OBT solo N=207 (%)
Lipasa	>2xULN – 5xULN	3	10/171 (5.8)	9/93 (9.7)
	>5xULN	4	3/173 (1.7)	0/93 (0)
Recuento absoluto de neutrófilos	0.5-0.75 x10 ³ /mm ³	3	13/420 (3.1)	6/207 (2.9)
	<0.5 x10 ³ /mm ³	4	5/420 (1.2)	0/207 (0)
Bilirrubina	>2.5xULN – 5xULN	3	24/421 (5.7)	10/207 (4.8)
	>5xULN	4	4/421 (1.0)	3/207 (1.4)
AST	>5xULN – 10xULN	3	19/421 (4.5)	7/207 (3.4)
	>10xULN	4	6/421 (1.4)	1/207 (0.5)

¹Porcentajes basados en el total de pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio

ULN=Límite superior de la normalidad (por sus siglas en inglés)

Los estudios MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2 se abrieron después de la visita de la semana 48 del último paciente enrolado, así los pacientes elegibles pudieron cambiar a la extensión en fase abierta con MVC BID hasta la semana 96. Se completó una fase observacional subsecuente hasta los 5 años para evaluar la incidencia de Objetivos de Seguridad a Largo Plazo/Objetivos Selectos (LTS/SE por sus siglas en Inglés) incluyendo muerte, eventos definitorios de SIDA, insuficiencia hepática, IM/isquemia cardiaca, malignidades, rabdomiolisis y otros eventos infecciosos graves bajo tratamiento con MVC. La incidencia de esos objetivos selectos fue consistente con los datos de la semana 96.

Pacientes – que no habían recibido tratamiento previamente

La Tabla 6 y la Tabla 7 resumen reacciones adversas y anomalías en las pruebas de laboratorio del estudio MERIT Fase III en pacientes que no habían recibido tratamiento previo.

Tabla 6 Reacciones adversas de intensidad moderada o mayor ocurriendo en pacientes que no había recibido tratamiento previo recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día con una incidencia de $\geq 1\%$ (MERIT)

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Común
Trastornos del metabolismo y de la alimentación	Anorexia	Común
Trastornos psiquiátricos	Depresión, sueños anormales, insomnio	Común
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Común
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náusea, diarrea, vómito	Común
Trastornos hepatobiliares	ALT incrementada, AST incrementada	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de cuello	Común
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fatiga, astenia	Común

Anormalidades de laboratorio en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previamente.

Tabla 7 Anormalidades en las pruebas de laboratorio clínicamente significativas Grado 3 o 4 (criterio ACTG) reportadas en pacientes que no habían recibido tratamiento, recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día con una incidencia de $\geq 1\%$ (MERIT)

Parámetro de laboratorio	Intervalo de anormalidad	Grado	CELSENTRI 300 mg dos veces al día N=360 ¹ (%)	Efavirenz 600 mg una vez al día N=361 ¹ (%)
ALT	>5.0xULN - 10.0xULN	3	11/353 (3.1)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	3/353 (0.8)	2/350 (0.6)
AST	>5.0xULN - 10.0xULN	3	8/353 (2.3)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	6/353 (1.7)	2/350 (0.6)
Creatina cinasa	>10.0xULN - 20.0xULN	3	10/353 (2.8)	11/350 (3.1)
	>10.0xULN - 20.0xULN	4	4/353 (1.1)	6/350 (1.7)
Amilasa sérica	>2.0xULN - 5.0xULN	3	14/352 (4.0)	20/350 (5.7)
	>5.0xULN	4	1/352 (0.3)	1/350 (0.3)
Hemoglobina	6.5 - 6.9 g/dL	3	2/352 (0.6)	2/350 (0.6)
	<6.5 g/dL	4	8/352 (2.3)	6/350 (1.7)
Recuento absoluto de neutrófilos	500 - 749 /mm ³	3	15/352 (4.3)	14/349 (4.0)
	<500/mm ³	4	5/352 (1.4)	3/349 (0.9)

¹ Porcentajes basados en el total de pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio

ULN: Límite superior de la normalidad

Otras reacciones adversas clínicamente significativas, de intensidad moderada o superior ocurrieron en menos de 1% de los pacientes adultos recibiendo Celsentri en estudios Fase 2b/3 incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson.

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave, pueden surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales al momento de iniciar la terapia antirretroviral combinada (CART).

Durante la fase de extensión abierta del estudio, cuando se abrió después de la última visita del último paciente en la semana 96, los sujetos pudieron ser elegibles para continuar el tratamiento con el mismo medicamento que habían recibido durante el

estudio al que habían sido randomizados. Los resultados de Seguridad a la semana 240 fueron consistentes con aquellos observados a la semana 96

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 indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión PDS17/IPI05 de fecha 08 de Marzo de 2016
- Información para prescribir versión PDS17/IPI05 de fecha 08 de Marzo de 2016

Nueva dosificación:

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el manejo de infección por VIH.

Al iniciar la terapia con Celsentri deberán considerarse los siguientes puntos:

- Para el uso apropiado de Celsentri se requiere de una prueba de tropismo (referirse a Advertencias y Precauciones).
- No se recomienda el uso de Celsentri en pacientes con VIH-1 con tropismo CXCR4 o dual/mixto, dado que no se demostró su eficacia en un estudio fase 2 en este grupo de pacientes-

Celsentri puede tomarse con o sin alimentos.

Adultos

La dosis recomendada de Celsentri es de 150 mg, 300 mg o 600 mg dos veces al día dependiendo de las interacciones con la terapia concomitante antirretroviral y con otros medicamentos (referirse a la Tabla 2 e Interacciones).

Tabla 3 Régimen de Dosificación Recomendado en Adultos

Medicamentos concomitantes	Dosis de CELSENTRI recomendada
Inhibidores potentes del CYP3A (con o sin un inductor del CYP3A) incluyendo, pero no limitándose a: • Delavirdina, reforzado con elvitegravir • ketoconazol, itraconazol, claritromicina • otros inhibidores potentes del CYP3A (e.j., nefazodona, telitromicina) • inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir) • boceprevir, telaprevir	150 mg dos veces al día
Inductores potentes del CYP3A (sin un inhibidor potente del CYP3A) incluyendo, pero no limitándose a: • carbamezepina, fenobarbital, y fenitoína • efavirenz • etravirina • rifampicina	600 mg dos veces al día
Otros medicamentos concomitantes que no sean inhibidores potentes del CYP3A o inductores potentes del CYP3A, incluyendo: • todos los NRTIs • enfuvirtida • nevirapina • raltegravir • tipranavir/ritonavir	300 mg dos veces al día

Niños y Adolescentes

La seguridad y eficacia del uso de maraviroc en niños menores de 18 años de edad no ha sido establecida. Por lo tanto, no se recomienda su uso en niños.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada; por lo tanto, deberá ejercerse precaución cuando se administre Celsentri a pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Se recomienda la dosificación una vez al día en pacientes adultos con insuficiencia renal que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A4 como:

- Inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir) (ver Tabla 2)
- Boceprevir, telaprevir
- Delavirdina, reforzado con elvitegravir
- ketoconazol, itraconazol, claritromicina, nefazodona, telitromicina.

Celsentri deberá usarse con precaución en pacientes adultos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A.

Celsentri debe dosificarse cada 24 horas en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 80 mL/min), incluyendo pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) que requieran diálisis, que estén recibiendo Celsentri en combinación con inhibidores potentes de la CYP3A (referirse a Advertencias y Precauciones, Interacciones y Farmacocinética). Estas recomendaciones de dosificación se basan en información de un estudio de insuficiencia renal (referirse a la Farmacocinética) además de en el modelado de información farmacocinética en sujetos con varios grados de insuficiencia renal.

No se requiere de un ajuste de dosis para los pacientes adultos con insuficiencia renal, incluyendo pacientes con ESRD, que requieran de diálisis y no estén recibiendo un inhibidor potente de la CYP3A en combinación con Celsentri. La Tabla 2 a continuación proporciona normas para el ajuste del intervalo de dosificación.

Tabla 2 Ajustes de la dosis y del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal

Intervalo de dosificación de maraviroc recomendado	Depuración de creatinina < 80 mL/min*
Si se administra sin inhibidores potentes de la CYP3A o si se coadministra con tipranavir/ritonavir	No se requiere de un ajuste del intervalo (300 mg de maraviroc cada 12 horas)
Si se coadministra con fosamprenavir/ritonavir	150 mg de maraviroc cada 12 horas
Si se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A, e.j. saquinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, ketoconazol, boceprevir, telaprevir	150 mg de maraviroc cada 24 horas

Insuficiencia hepática

La información limitada en pacientes adultos con insuficiencia hepática leve a moderada demostró un pequeño incremento en la C_{max} de Celsentri, sugiriendo que no se requiere de un ajuste de la dosis. Sin embargo, maraviroc debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas indicaciones:

Celsentri, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para pacientes adultos infectados solo con VIH-1 con tropismo CCR5.

Nuevas precauciones y advertencias:

Seguridad hepática

Se ha observado un incremento en las reacciones adversas hepáticas con Celsentri durante los estudios con sujetos adultos con infección por VIH que ya habían recibido tratamiento, a pesar de que no existió un incremento global en el Grado 3/4 de ACTG de las anomalías en las pruebas de función hepática (referirse a Reacciones Adversas). Existieron menos casos de trastornos hepatobiliares reportados en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se encontraban en tratamiento con Celsentri que en pacientes que se encontraban bajo efavirenz pero la incidencia global de eventos adversos hepáticos y el Grado 3/4 para anomalías en las pruebas de función hepática en pacientes que no habían recibido tratamiento previo fue similar entre Celsentri y efavirenz.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con Celsentri. Deberá considerarse poderosamente la discontinuación de Celsentri en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha de hipersensibilidad relacionada con el fármaco o en pacientes con incremento en las transaminasas hepáticas combinado con rash u otros síntomas sistémicos de una potencial hipersensibilidad (e.j. rash prurítico, eosinofilia o IgE elevada).

Existe información limitada en pacientes con co- infección de virus hepatitis B y/o C (véase Estudios Clínicos). Deberá ejercerse precaución al tratar estos pacientes. En caso de terapia antiviral concomitante para la hepatitis B y/o C, favor de referirse a la información del producto pertinente para estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática pre- existente, incluyendo hepatitis crónica activa, pueden tener una mayor frecuencia de anomalías en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deberán ser monitoreados conforme a la práctica estándar.

La seguridad y eficacia de Celsentri no ha sido estudiada específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Dado que existe una experiencia limitada en pacientes con una función hepática reducida, Celsentri deberá usarse con precaución en esta población.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo eventos graves y potencialmente riesgosos para la vida en pacientes tomando Celsentri, en la mayoría de los casos en forma concomitante con otros fármacos asociados con estas reacciones. Estas reacciones estuvieron caracterizadas por aspectos que incluyeron rash, hallazgos constitucionales, y algunas veces disfunción orgánica e insuficiencia hepática. Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (referirse a Reacciones Adversas). Descontinúe el Celsentri y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves. El retardo en el paro del tratamiento con Celsentri o con otros fármacos sospechosos después del establecimiento del rash puede tener como resultado una reacción que ponga en riesgo la vida. Deberá monitorearse el estado clínico incluyendo a las aminotransferasas hepáticas y la terapia apropiada iniciada.

Seguridad cardiovascular

Utilícese con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares.

Durante los estudios Fase 3 en pacientes adultos que habían recibido tratamiento previamente, con virus con tropismo CCR5, diez sujetos (1.2%) que recibieron Celsentri (en comparación con uno bajo placebo) presentaron eventos de cardiopatías isquémicas [seis pacientes (1.4%) en el grupo de Celsentri una vez al día y cuatro pacientes (0.9%) en el grupo de dos veces al día]. Estos sujetos generalmente tenían cardiopatías o factores de riesgo cardíacos antes del uso de Celsentri, y la contribución relativa de Celsentri a estos eventos se desconoce.

En el estudio Fase 2b/3 en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente, tres sujetos (0.8%) que recibieron CELSENTRI presentaron eventos relacionados con cardiopatías isquémicas y cinco sujetos (1.4%) que recibieron efavirenz presentaron dichos efectos (exposición total 506 y 508 pacientes-año para CELSENTRI y efavirenz, respectivamente).

Hipotensión Postural

Cuando se administró Celsentri en estudios con voluntarios sanos a dosis más elevadas que la dosis recomendada, se observaron casos de hipotensión postural sintomática con mayor frecuencia que con el placebo. Deberá tenerse precaución cuando se administre Celsentri a pacientes con insuficiencia renal grave, tienen un historial de, o factores de riesgo para, hipotensión postural o que estén recibiendo medicamentos concomitantes que se sepa disminuyan la presión sanguínea.

Pacientes con insuficiencia renal grave tratados con inhibidores potentes de la CYP3A o reforzados con inhibidores de la proteasa (PIs) tienen un mayor riesgo de presentar hipotensión postural debido al aumento en las concentraciones de Maraviroc.

Pacientes con padecimientos cardiovasculares concomitantes pueden estar en un riesgo mayor de presentar eventos adversos cardiovasculares disparados por la hipotensión postural.

Insuficiencia Renal

Un estudio evaluó la farmacocinética y seguridad de Celsentri en sujetos adultos con distintos grados de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. En este estudio se observaron disminuciones transitorias en la media de la depuración de creatinina en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada así como en los voluntarios sanos que recibieron 150 mg de Celsentri (Frecuencia de dosificación: voluntarios sanos - una vez cada 12 horas; insuficiencia leve - una vez cada 24 horas; insuficiencia moderada - una vez cada 48 horas) y saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día la cual se resolvió con la continuando la dosificación. No existió una relación entre la disminución en la media de la depuración de creatinina, y la creatinina sérica basal media. En general, Celsentri fue bien tolerado en este estudio reportándose más eventos adversos (la mayoría leves) en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada recibiendo Celsentri y saquinavir/ritonavir.

La [Error! No se encuentra el origen de la referencia. proporciona normas para el ajuste de la dosis y/o del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal con y sin inhibidores potentes de la CYP3A co-administrados.

Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave al momento del inicio de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), pueden surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o deterioro de los síntomas. Normalmente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de inicio de la HAART. Ejemplo relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía causada por Pneumocystis jirovecii (conocido anteriormente como Pneumocystis carinii). Cualquier síntoma inflamatorio deberá ser evaluado y se deberá iniciar tratamiento cuando sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) ocurriendo en el síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de presentación es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser de presentación atípica.

Tropismo

Celsentri debe ser tomado como parte de un régimen antirretroviral combinado. En condiciones óptimas Celsentri deberá ser combinado con otros antirretrovirales a los que sea susceptible el virus del paciente.

Celsentri sólo deberá utilizarse si solo es detectable el VIH-1 con tropismo CCR5 (es decir que no se detecten virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto) determinado por un método de detección adecuadamente validado y sensible (referirse a Indicaciones, Dosis y Administración y Farmacodinamia). El tropismo viral no puede predecirse a partir del historial de tratamiento o determinarse a partir de muestras almacenadas; sólo puede usarse una muestra fresca del paciente para determinar el tropismo viral.

En pacientes infectados con VIH-1 pueden ocurrir cambios en el tropismo viral a través del tiempo. Por lo tanto, es necesario iniciar la terapia poco después de la prueba de tropismo.

Ajuste de la dosis

Los médicos deben asegurarse de que se haga un ajuste adecuado de la dosis de Celsentri cuando Celsentri se co-administre con potentes inhibidores y/o inductores de la CYP3A dado que pueden afectarse las concentraciones y/o los efectos terapéuticos de Celsentri (referirse Dosis y Administración e Interacciones). Referirse a la información de producto respectiva de los demás medicamentos usados en combinación con Celsentri.

Información para Pacientes

Debe advertirse a los pacientes que las terapias antirretrovirales incluyendo a Celsentri no han mostrado evitar el riesgo de transmisión de VIH a los demás mediante contacto sexual o contaminación con sangre. Ellos deben continuar usando las precauciones apropiadas. También deberá informarse a los pacientes que Celsentri no es una cura para la infección por VIH-1.

Nuevas interacciones:

El maraviroc es un sustrato de la CYP3A4 del citocromo P450. La co-administración de Celsentri con medicamentos que induzcan a la CYP3A puede disminuir las concentraciones de maraviroc y reducir sus efectos terapéuticos. La co-administración de Celsentri con medicamentos que inhiban a la CYP3A puede incrementar las concentraciones plasmáticas de maraviroc. Se recomienda un ajuste de la dosis de Celsentri cuando maraviroc se co-administre con potentes inhibidores y/o inductores de la CYP3A. A continuación se proporcionan mayores detalles de medicamentos administrados en forma concomitante.

Estudios en microsomas hepáticos humanos y sistemas enzimáticos recombinantes han demostrado que el maraviroc no inhibe a las enzimas P450 principales a concentraciones clínicamente relevantes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4). Maraviroc no tiene un efecto clínico relevante sobre la farmacocinética del midazolam, los anticonceptivos orales etinilestradiol y levonorgestrel, o la proporción urinaria 6 β -hidroxicortisol/cortisol, sugiriendo que no hay inhibición o inducción de la CYP3A4 in vivo. A pesar de la ausencia de inhibición de la CYP2D6 in vitro, el maraviroc causó incremento en la proporción metabólica de debrisoquina a 600 mg una vez al día a pesar de que no ocurrió a 300 mg dos veces al día. Por lo tanto, no puede excluirse una inhibición potencial de la CYP2D6 a una mayor exposición a maraviroc. Con base en la información in vitro y clínica, el potencial de Celsentri de afectar la farmacocinética de los medicamentos co-administrados es baja.

La depuración renal es responsable de aproximadamente 23% de la eliminación total de maraviroc cuando el Celsentri se administra sin inhibidores de la CYP3A. Dado que se involucran procesos tanto activos como pasivos, existe el potencial de una competencia por la eliminación con otros principios activos eliminados por vía renal. Sin embargo, la co-administración de maraviroc con tenofovir (sustrato para eliminación renal) y con Cotrimoxazol (contiene trimetoprima, un inhibidor del transporte catiónico renal), no mostró efecto sobre la farmacocinética del maraviroc. Además, la co-administración de maraviroc con lamivudina/zidovudina no mostró efectos del maraviroc sobre la farmacocinética de la lamivudina (eliminada principalmente por vía renal) o de la zidovudina (metabolismo no-P450 y eliminación renal).

El maraviroc inhibe a la glicoproteína P in vitro (el IC₅₀ es 183 μ M). Sin embargo, el Maraviroc no afecta significativamente la farmacocinético de la digoxina in vivo, sugiriendo que CELSENTRI no inhibe ni induce la actividad de la glicoproteína-P.

Tabla 3 Interacciones y recomendaciones de dosificación en adultos con otros medicamentos:

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%]] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Anti-infecciosos		
Antirretrovirales		
Inhibidores de la Transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos/nucleósidos (NRTIs)		

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%]] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración <i>en adultos</i>
Lamivudina 150 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ de la lamivudina: ↔ 1.13 (0.98, 1.32) C _{max} de la amivudina: ↔ 1.16 (0.88, 1.54) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera efecto.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día ¹ No se observó ni se esperó interacción clínicamente significativa con los NRTIs.
Tenofovir 300 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↔ 1.03 (0.98, 1.09) C _{max} del maraviroc: ↔ 1.03 (0.90, 1.19) Las concentraciones de Tenofovir no se determinaron, no se espera efecto.	
Zidovudina 300 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ de la zidovudina: ↔ 0.98 (0.79, 1.22) C _{max} de la zidovudina: ↔ 0.92 (0.68, 1.24) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera efecto.	
Inhibidores de la integrasa		
Elvitegravir/ritonavir 150/100mg QD (Maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2.86 (2.33-3.51) Maraviroc C _{max} : ↑ 2.15 (1.71-2.69) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4.23 (3.47-5.16) Elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1.07 (0.96-1.18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1.01 (0.89-1.15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1.09 (0.95-1.26)	CELSENTRI—150 mg dos veces al día cuando se co-administre reforzado con elvitegravir

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Raltegravir 400 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC₁₂ del maraviroc: ↓ 0.86 (0.80, 0.92) C_{max} del maraviroc: ↓ 0.79 (0.67, 0.94) ABC₁₂ del raltegravir: ↓ 0.63 (0.44, 0.90) C_{max} del raltegravir: ↔ 0.67 (0.41, 1.08) C₁₂ del raltegravir: ↓ 0.72 (0.58, 0.90)	CELENTRI 300 mg dos veces al día¹ No se observó interacción clínicamente significativa.
Inhibidores de la Transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	ABC₁₂ del maraviroc: ↓ 0.55 (0.49, 0.62) C_{max} del maraviroc: ↓ 0.49 (0.38, 0.63) Las concentraciones de efavirenz no se determinaron, no se espera efecto.	CELENTRI 600 mg dos veces al día cuando se co-administre con efavirenz en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Para combinación de efavirenz y un PI, ver a continuación.
Etravirina 200 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC₁₂ del maraviroc: ↓ 0.47 (0.38, 0.58) C_{max} del maraviroc: ↓ 0.40 (0.28, 0.57) ABC₁₂ de la etravirina: ↔ 1.06 (0.99, 1.14) C_{max} de la etravirina: ↔ 1.05 (0.95, 1.17) C₁₂ de la etravirina: ↔ 1.08 (0.98, 1.19)	CELENTRI 600 mg dos veces al día cuando se co-administra con etravirina en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Para combinación de etravirina y un PI, ver a continuación.
Nevirapina 200 mg BID (maraviroc 300 mg dosis única)	ABC₁₂ del maraviroc: ↔ comparado contra los controles históricos C_{max} del maraviroc: ↑ en comparación contra los controles históricos Las concentraciones de Nevirapina no se determinaron, no se espera efecto.	CELENTRI 300 mg dos veces al día ¹
Delavirdina	Se cuenta con información limitada de la co-administración con delavirdina. La delavirdina es un inhibidor potente de la CYP3A. El análisis de la PK poblacional en estudios fase 3 sugiere que una reducción de la dosis de maraviroc cuando se co-	CELENTRI 150 mg dos veces al día

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%]] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
	administre con delavirdina proporciona una exposición adecuada al maraviroc	
Agentes HCV		
Boceprevir 800 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3.02 (2.53, 3.59) Maraviroc C _{max} : ↑ 3.33 (2.54, 4.36) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 2.78 (2.40-3.23) Las concentraciones de Boceprevir fueron consistentes con los datos históricos.	CELENTRI —150 mg dos veces al día cuando se co-administra con boceprevir
Telaprevir 750 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 9.49 (7.94, 11.34) Maraviroc C _{max} : ↑ 7.81 (5.92, 10.32) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 10.17 (8.73-11.85) Las concentraciones de Telaprevir fueron consistentes con los datos históricos.	CELENTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administra con telaprevir
<i>Interferón pegilado y ribavirina</i>	<i>El interferón pegilado y la ribavirina no han sido estudiados, no se espera interacción.</i>	CELENTRI 300 mg dos veces al día ¹
Inhibidores de la proteasa HIV (PIs)		
Atazanavir 400 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc ↑ 3.57 (3.30, 3.87) C _{max} del maraviroc: ↑ 2.09 (1.31, 4.19) Las concentraciones de atazanavir no se determinaron, no se espera efecto.	CELENTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administre con un inhibidor de la proteasa potencializado o no potencializado, excepto para tipranavir/ritonavir
Nelfinavir	Se cuenta con información limitada disponible para la co-administración con nelfinavir. El nelfinavir es un inhibidor potente de la CYP3A y se espera que incremente las concentraciones de maraviroc.	(ver a continuación para una recomendación por separado para Tipranavir/ritonavir). CELENTRI 150 mg de dos veces al día no han

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Indinavir	Se cuenta con información limitada disponible para la co-administración con indinavir. El indinavir es un inhibidor potente de la CYP3A. El análisis de la PK poblacional en estudios fase 3 sugiere que una reducción de la dosis de maraviroc cuando se co-administre con indinavir proporciona una exposición adecuada al maraviroc.	demostrado tener un efecto clínicamente significativo sobre los niveles de exposición al PI.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc ↑ 4.88 (3.28, 6.49) C _{max} del maraviroc: ↑ 2.67 (1.72, 2.55) Las concentraciones de Atazanavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc ↑ 3.95 (3.43, 4.56) C _{max} del maraviroc: ↑ 1.97 (1.66, 2.34) Las concentraciones de lopinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc ↑ 9.77 (7.87, 12.1) C _{max} del maraviroc: ↑ 4.78 (3.41, 6.71) Las concentraciones de saquinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	AUC ₁₂ del maraviroc ↑ 4.05 (2.94, 5.59) C _{max} del maraviroc: ↑ 2.29 (1.46, 3.59) Las concentraciones de darunavir/ritonavir fueron consistentes con la información histórica.	

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC_{12} del maraviroc: ↑ 2.49 (2.19-2.82) C_{max} del maraviroc: ↑ 1.52 (1.27-1.82) C_{12} del maraviroc: ↑ 4.74 (4.03-5.57)	
Fosamprenavir/ritonavir 1400 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg QD)	ABC_{12} del amprenavir: ↓ 0.65 (0.59-0.71) C_{max} del amprenavir: ↓ 0.66 (0.59-0.75) C_{12} del amprenavir: ↓ 0.64 (0.57-0.73) ABC_{12} del ritonavir: ↓ 0.66 (0.58-0.76) C_{max} del ritonavir: ↓ 0.61 (0.50-0.73) C_{12} del ritonavir: ↔ 0.86 (0.14-5.28) ABC_{24} del maraviroc: ↑ 2.26 (1.99-2.58) C_{max} del maraviroc: ↑ 1.45 (1.20-1.74) C_{24} del maraviroc: ↑ 1.80 (1.53-2.13) ABC_{24} del amprenavir: ↓ 0.70 (0.64-0.77) C_{max} del amprenavir: ↓ 0.71 (0.62-0.80) C_{24} del amprenavir: ↓ 0.85 (0.75-0.97) ABC_{24} del ritonavir: ↓ 0.70 (0.61-0.80) C_{max} del ritonavir: ↓ 0.69 (0.57-0.84) C_{24} del ritonavir: ↔ 2.66 (0.41-17.23)	

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↔ 1.02 (0.85, 1.23) C _{max} del maraviroc: ↔ 0.86 (0.61, 1.21) Las concentraciones de tipranavir/ritonavir son consistentes con la información histórica.	CELENTRI 300 mg dos veces al día ¹
NNRTI + PI		
Efavirenz 600 mg QD + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↑ 2.53 (2.24, 2.87) C _{max} del maraviroc: ↑ 1.25 (1.01, 1.55) Las concentraciones de efavirenz, lopinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	CELENTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administre con efavirenz o con etravirina y un inhibidor de la Proteasa (excepto fosamprenavir/ritonavir donde la dosis deberá ser 300 mg dos veces al día o tipranavir/ritonavir donde la dosis deberá ser 600 mg dos veces al día).
Efavirenz 600 mg QD + saquinavir/ritonavir 1000mg/100mg BID (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↑ 5.00 (4.26, 5.87) C _{max} del maraviroc: ↑ 2.26 (1.64, 3.11) Las concentraciones de efavirenz, saquinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Efavirenz atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir	No estudiado. Con base en el grado de inhibición del atazanavir/ritonavir o del darunavir/ritonavir en ausencia de efavirenz, se espera un incremento en la exposición.	

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)		Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Etravirina y darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg BID)		ABC₁₂ del maraviroc: ↑ 3.10 (2.57, 3.74) C_{max} del maraviroc: ↑ 1.77 (1.20, 2.60) ABC₁₂ del etravirina: ↔ 1.00 (0.86, 1.15) C_{max} del etravirina: ↔ 1.08 (0.98, 1.20) C₁₂ del etravirina: ↓ 0.81 (0.65, 1.01) ABC₁₂ del darunavir: ↓ 0.86 (0.76, 0.96) C_{max} del darunavir: ↔ 0.96 (0.84, 1.10) C₁₂ del darunavir: ↓ 0.77 (0.69, 0.85) ABC₁₂ del ritonavir: ↔ 0.93 (0.75, 1.16) C_{max} del ritonavir: ↔ 1.02 (0.80, 1.30) C₁₂ del ritonavir: ↓ 0.74 (0.63, 0.86)	
Etravirina y lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir		No estudiado. Con base en el grado de inhibición del lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir en ausencia de etravirina, se espera un incremento en la exposición.	
Antibióticos			
Sulfametoxazol/ Trimetoprima 800 mg/160 mg BID (maraviroc 300 mg BID)		ABC₁₂ del maraviroc: ↔ 1.11 (1.01, 1.21) C_{max} del maraviroc: ↔ 1.19 (1.04, 1.37) Las concentraciones de sulfametoxazol/trimetoprima no se determinaron, no se espera efecto.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día ¹
Rifampicina 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)		ABC ₁₂ del maraviroc: ↓ 0.37 (0.33, 0.41)	CELSENTRI 600 mg dos veces al día cuando se co-administre con rifampicina

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
	C_{max} del maraviroc: ↓ 0.34 (0.26, 0.43) Las concentraciones de rifampicina no se determinaron, no se espera efecto.	en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Este ajuste de dosis no ha sido estudiado en pacientes con VIH.
Rifabutina + PI	No estudiado. Se considera que la rifabutina es un inductor más débil que la rifampicina. Al combinar la rifabutina con inhibidores de la proteasa que sean inhibidores potentes de la CYP3A se espera un efecto inhibitorio neto sobre el maraviroc.	CELSENTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administre con rifabutina y un PI (excepto tipranavir/ritonavir donde la dosis deberá ser de 300 mg dos veces al día).
Claritromicina, Telitromicina	No estudiado, pero ambos son inhibidores potentes de la CYP3A y se esperaría que incrementen las concentraciones de maraviroc.	CELSENTRI 150 mg dos veces al día
Antimicóticos		
Ketoconazol 400 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	ABC_{12} del maraviroc: ↑ 5.00 (3.98, 6.29) C_{max} del maraviroc: ↑ 3.38 (2.38, 4.78) Las concentraciones de ketoconazol no se determinaron, no se espera efecto.	CELSENTRI 150 mg dos veces al día
Itraconazol	No estudiado. El itraconazol, es un inhibidor potente de la CYP3A y se esperaría que incremente la exposición al maraviroc.	CELSENTRI 150 mg dos veces al día
Fluconazol	Se considera que el fluconazol es un inhibidor moderado de la CYP3A. Los estudios de PK poblacional sugieren que no se requiere de un ajuste de la dosis de maraviroc.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día ¹ No se esperan interacción clínicamente significativa con el fluconazol
Fármacos para tratar adicciones		

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Metadona	No estudiada, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día ¹
Buprenorfina	No estudiada, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día ¹
Medicamentos hipolipemiantes		
Estatinas	No estudiado, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día ¹
Antiarrítmicos		
Digoxina 0.25 mg una dosis (Maraviroc 300 mg BID)	Digoxina. AUC _t : ↔ 1.00 Digoxina. C _{max} : ↔ 1.04 Concentraciones de Maraviroc no medidas, no se esperaba interacción.	Maraviroc 300 mg dos veces al día ¹
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol 30 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del etinilestradiol.: ↔ 1.00 (0.95, 1.05) C _{max} del etinilestradiol.: ↔ 0.99 (0.91, 1.06) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día ¹
Levonorgestrel 150 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del levonorgestrel.: ↔ 0.98 (0.92, 1.04) C _{max} del levonorgestrel.: ↔ 1.01 (0.93, 1.08) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día ¹
Benzodiazepinas		
Midazolam 7.5 mg dosis única (maraviroc 300 mg BID)	Midazolam. ABC: ↔ 1.18 (1.04, 1.34) Midazolam. C _{max} : ↔ 1.21 (0.92, 1.60) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día ¹
Productos herbolarios		
Hierba de San Juan	Se espera que la co-administración de maraviroc con hierba de San Juan disminuya sustancialmente Las concentraciones de maraviroc y pueda resultar en niveles subóptimos de maraviroc y llevar	No se recomienda el uso concomitante de maraviroc y Hierba de San Juan (Hypericum Perforatum) o de productos que contengan Hierba de San Juan.

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%]] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
	a una pérdida de la respuesta virológica y una posible resistencia al maraviroc.	

QD = una vez al día

TID = tres veces al día

C = concentración

BID = dos veces al día

ABC = área bajo la curva

1 Si se co-administra con un inhibidor y/o inductor potente de la CYP3A, dosificar maraviroc conforme a la Tabla 1.

Capacidad para realizar tareas que requieran habilidades de juicio, motoras o cognitivas

No existen estudios que investiguen el efecto del Maraviroc sobre la capacidad para realizar tareas que requieran habilidades de juicio, motoras o cognitivas. Sin embargo, informarse a los pacientes acerca de la posible aparición de síntomas relacionados con la hipotensión postural como mareos cuando tomen Maraviroc. Si resultan afectados, los pacientes deberán evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir, andar en bicicleta u operar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Información de estudios clínicos

Adultos

Celsentri ha sido estudiado en 1374 pacientes infectados con VIH-1 que recibieron al menos una dosis de Celsentri durante tres estudios clínicos Fase 3. Esto incluye 426 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 360 pacientes que no habían recibido tratamiento anteriormente, quienes recibieron 300 mg (dosis equivalente) dos veces al día y 414 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 174 pacientes que no habían recibido tratamiento previamente quienes recibieron 300 mg una vez al día. El perfil de seguridad de Celsentri se basa en 786 pacientes infectados con VIH-1 quienes recibieron 300 mg (dosis equivalente) de Celsentri dos veces al día. La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se basa en información combinada de dos estudios fase 3 en pacientes adultos a los que ya se había administrado tratamiento (Motivate 1 y Motivate 2) y un estudio en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previamente (MERIT) en pacientes infectados con VIH-1, con tropismo CCR5.

El índice de discontinuación permanente debida a cualquier reacción adversa fue similar en pacientes que habían recibido el tratamiento previamente, recibiendo Celsentri dos veces al día + tratamiento de base optimizado (OBT por sus siglas en inglés) (3.5%) y aquellos que recibieron OBT exclusivamente (3.3%) e inferior en pacientes que no habían recibido el tratamiento de previamente, recibiendo 300 mg de Celsentri dos veces al día en comparación con aquellos que recibieron efavirenz.

Las reacciones adversas se encuentran enlistadas por clase de sistema orgánico (SOC - por sus siglas en inglés) y frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como 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 $< 1/1,000$) y muy raro ($< 1/10,000$). Las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio presentadas a continuación no están ajustados de acuerdo a la exposición.

Pacientes que ya habían recibido tratamiento

La Tabla 4 y Tabla 5 resumen toda la información del tratamiento doble ciego (dos veces al día=551, placebo=160 pacientes años de exposición) combinada a partir de los estudios Fase 3 Motivate 1 y 2.

Tabla 4 Reacciones adversas de todas las intensidades que ocurrieron entre pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo 300 mg (dosis equivalente) de Celsentri dos veces al día + OBT con una incidencia de $\square$ 1% y en una proporción mayor que los pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios Motivate 1 & Motivate 2 juntos)

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Mayor frecuencia
Trastornos metabólicos y de la alimentación	Disminución de peso	Común
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Común
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica, mareo, parestesia, disgeusia, somnolencia	Común
Respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	Común
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia	Común
Trastornos hepatobiliares	Alanino aminotransferasa (ALT) incrementada, aspartato aminotransferasa (AST) incrementada, gama-glutamyltransferasa (GGT) incrementada	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, alopecia	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares, dolor de espalda, dolor en las extremidades, creatina fosfocinasa sanguínea incrementada	Común
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia, fatiga	Común

Anormalidades de laboratorio en pacientes que ya habían recibido tratamiento
Tabla 5 Anormalidades clínicamente significativas Grado 3 o 4 en pruebas de laboratorio (criterio ACTG) reportadas en pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo CELSENTRI, 300 mg (dosis equivalente) dos veces al día + OBT con una incidencia de $\geq 1\%$ y en una proporción mayor que pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios MOTIVATE 1 & MOTIVATE 2 juntos)

Parámetro de Laboratorio	Intervalo de la anormalidad	Grado	CELSENTRI—dos veces al día + OBT N=421 ¹ (%)	OBT solo N=207 (%)
Lipasa	>2xULN – 5xULN	3	10/171 (5.8)	9/93 (9.7)
	>5xULN	4	3/173 (1.7)	0/93 (0)
Recuento absoluto de neutrófilos	0.5-0.75 x10 ³ /mm ³	3	13/420 (3.1)	6/207 (2.9)
	<0.5 x10 ³ /mm ³	4	5/420 (1.2)	0/207 (0)
Bilirrubina	>2.5xULN – 5xULN	3	24/421 (5.7)	10/207 (4.8)
	>5xULN	4	4/421 (1.0)	3/207 (1.4)
AST	>5xULN – 10xULN	3	19/421 (4.5)	7/207 (3.4)
	>10xULN	4	6/421 (1.4)	1/207 (0.5)

¹Porcentajes basados en el total de pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio

ULN=límite superior de la normalidad (por sus siglas en inglés)

Los estudios MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2 se abrieron después de la visita de la semana 48 del último paciente enrolado, así los pacientes elegibles pudieron cambiar a la extensión en fase abierta con MVC BID hasta la semana 96. Se completó una fase observacional subsecuente hasta los 5 años para evaluar la incidencia de Objetivos de Seguridad a Largo Plazo/Objetivos Selectos (LTS/SE por sus siglas en Inglés) incluyendo muerte, eventos definitorios de SIDA, insuficiencia hepática, IM/isquemia cardiaca, malignidades, rabdomiolisis y otros eventos infecciosos graves bajo tratamiento con MVC. La incidencia de esos objetivos selectos fue consistente con los datos de la semana 96.

Pacientes – que no habían recibido tratamiento previamente

La Tabla 6 y la Tabla 7 resumen reacciones adversas y anormalidades en las pruebas de laboratorio del estudio MERIT Fase III en pacientes que no habían recibido tratamiento previo.

Tabla 6 Reacciones adversas de intensidad moderada o mayor ocurriendo en pacientes que no había recibido tratamiento previo recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día con una incidencia de ≥1% (MERIT)

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Común
Trastornos del metabolismo y de la alimentación	Anorexia	Común
Trastornos psiquiátricos	Depresión, sueños anormales, insomnio	Común
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Común
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náusea, diarrea, vómito	Común
Trastornos hepatobiliares	ALT incrementada, AST incrementada	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de cuello	Común
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fatiga, astenia	Común

Anormalidades de laboratorio en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previamente.

Tabla 7 Anormalidades en las pruebas de laboratorio clínicamente significativas Grado 3 o 4 (criterio ACTG) reportadas en pacientes que no habían recibido tratamiento, recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día con una incidencia de $\geq 1\%$ (MERIT)

Parámetro de laboratorio	Intervalo de anormalidad	Grado	CESENTRI 300 mg dos veces al día N=360 ¹ (%)	Efavirenz 600 mg una vez al día N=361 ¹ (%)
ALT	>5.0xULN - 10.0xULN	3	11/353 (3.1)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	3/353 (0.8)	2/350 (0.6)
AST	>5.0xULN - 10.0xULN	3	8/353 (2.3)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	6/353 (1.7)	2/350 (0.6)
Creatina cinasa	>10.0xULN - 20.0xULN	3	10/353 (2.8)	11/350 (3.1)
	>10.0xULN - 20.0xULN	4	4/353 (1.1)	6/350 (1.7)
Amilasa sérica	>2.0xULN - 5.0xULN	3	14/352 (4.0)	20/350 (5.7)
	>5.0xULN	4	1/352 (0.3)	1/350 (0.3)
Hemoglobina	6.5 - 6.9 g/dL	3	2/352 (0.6)	2/350 (0.6)
	<6.5 g/dL	4	8/352 (2.3)	6/350 (1.7)
Recuento absoluto de neutrófilos	500 - 749 /mm ³	3	15/352 (4.3)	14/349 (4.0)
	<500/mm ³	4	5/352 (1.4)	3/349 (0.9)

¹ Porcentajes basados en el total de pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio

ULN: Límite superior de la normalidad

Otras reacciones adversas clínicamente significativas, de intensidad moderada o superior ocurrieron en menos de 1% de los pacientes adultos recibiendo Celsentri en estudios Fase 2b/3 incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson.

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave, pueden surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales al momento de iniciar la terapia antirretroviral combinada (CART).

Durante la fase de extensión abierta del estudio, cuando se abrió después de la última visita del último paciente en la semana 96, los sujetos pudieron ser elegibles para continuar el tratamiento con el mismo medicamento que habían recibido

durante el estudio al que habían sido randomizados. Los resultados de Seguridad a la semana 240 fueron consistentes con aquellos observados a la semana 96

3.3.22 UNESIA 1 % CREMA TÓPICA

Expediente : 20041089
Radicado : 2016142274
Fecha : 07/10/2016
Interesado : Genomma Lab Internacional S.A.B. de C.V.

Composición: Cada 100g de crema contiene 1g de Bifonazol

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones: Antimicótico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al bifonazol, alcohol cetosteárilico o cualquier otro compuesto de éste fármaco. No debe ser usado en niños.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de dosificación.
- Inserto versión 002 creada el 30 de septiembre de 2015

Nueva dosificación:

Dosis y modo de empleo:

Aplicar una vez al día, preferiblemente por la noche antes de acostarse. Se aplicará una capa fina sobre la región afectada de la piel y realizar un ligero masaje. Como medida de apoyo higiénico al tratamiento, se recomienda lavar y secar las zonas afectadas antes de la aplicación. Para lograr un resultado terapéutico duradero, se recomienda no suspender el tratamiento con Unesia®, continuando con la aplicación hasta completar los ciclos de tratamiento y continuar aplicando por una o dos semanas más.

Ciclos de tratamiento:

- Micosis del pie, pie de atleta (tiña de pie, tiña de los pliegues interdigitales del pie): 3 semanas
- Micosis de uñas: 3 a 4 semanas.

1. Lavar las uñas del pie o de la mano afectadas con agua caliente y secar cuidadosamente.
 2. Con ayuda de una lima de uñas, limar la superficie de la uña hasta llegar al área afectada por el hongo.
 3. Aplicar la dosis de Unesia® crema directamente en el área de la uña previamente limada cuidando de no presionar ni masajear.
 4. Para mejores resultados se recomienda colocar un apósito o vendaje cubriendo la uña tratada.
- Micosis del tronco, de las manos y de los pliegues cutáneos (tiña corporal, tiña de la mano, tiña inguinal): 2-3 semanas
 - Candidiasis superficial de la piel: 2-4 semanas

Si los síntomas persisten después del tiempo de tratamiento recomendado, suspenda el uso del producto y consulte a su médico tratante.

Nuevas indicaciones:

- Micosis cutáneas causadas por dermatofitos, levaduras, mohos y otros hongos, como *Malassezia furfur* y *Corynebacterium minutissimum*: tiña del pie, tiña de la mano, tiña corporal, tiña inguinal, pitiriasis versicolor, candidiasis superficial y eritema.
- Coadyuvante en el tratamiento de micosis leves a moderadas en las uñas de los pies y manos causadas por hongos y levaduras.

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 de dosificación.**
- **Inserto versión 002 creada el 30 de septiembre de 2015**

Nueva dosificación:

Dosis y modo de empleo:

Aplicar una vez al día, preferiblemente por la noche antes de acostarse. Se aplicará una capa fina sobre la región afectada de la piel y realizar un ligero masaje. Como medida de apoyo higiénico al tratamiento, se recomienda lavar y secar las zonas afectadas antes de la aplicación. Para lograr un resultado terapéutico duradero, se recomienda no suspender el tratamiento con Unesia®, continuando con la aplicación hasta completar los ciclos de tratamiento y continuar aplicando por una o dos semanas más.

Ciclos de tratamiento:

- Micosis del pie, pie de atleta (tiña de pie, tiña de los pliegues interdigitales del pie): 3 semanas
- Micosis de uñas: 3 a 4 semanas.
 5. Lavar las uñas del pie o de la mano afectadas con agua caliente y secar cuidadosamente.
 6. Con ayuda de una lima de uñas, limar la superficie de la uña hasta llegar al área afectada por el hongo.
 7. Aplicar la dosis de Unesia® crema directamente en el área de la uña previamente limada cuidando de no presionar ni masajear.
 8. Para mejores resultados se recomienda colocar un apósito o vendaje cubriendo la uña tratada.
- Micosis del tronco, de las manos y de los pliegues cutáneos (tiña corporal, tiña de la mano, tiña inguinal): 2-3 semanas
- Candidiasis superficial de la piel: 2-4 semanas

Si los síntomas persisten después del tiempo de tratamiento recomendado, suspenda el uso del producto y consulte a su médico tratante.

Nuevas indicaciones:

- Micosis cutáneas causadas por dermatofitos, levaduras, mohos y otros hongos, como *Malassezia furfur* y *Corynebacterium minutissimum*: tiña del pie, tiña de la mano, tiña corporal, tiña inguinal, pitiriasis versicolor, candidiasis superficial y eritrasma.
- Coadyuvante en el tratamiento de micosis leves a moderadas en las uñas de los pies y manos causadas por hongos y levaduras.

3.3.23. ILEVRO® 0.3% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20068507
Radicado : 2016103238
Fecha : 29/07/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 3mg de Nepafenaco

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Indicaciones: Indicado para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados a la cirugía de cataratas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la fórmula o a otros aines.

Advertencias y precauciones: aumento del tiempo de sangrado: con algunos fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, existe el potencial de aumento del tiempo de sangrado debido a interferencia con la agregación trombocítica. Ha habido informes que indican que los fármacos antiinflamatorios no esteroides aplicados en los ojos pueden causar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluido hipema) junto con la cirugía ocular. Se recomienda usar ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % con precaución en pacientes con tendencias conocidas al sangrado o que están recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. Demora de la cicatrización: los fármacos antiinflamatorios no esteroides (Aine) tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, pueden retardar o demorar la cicatrización. También se sabe que los corticosteroides tópicos retardan o demoran la cicatrización. El uso concomitante de fármacos aine tópicos y corticosteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización. Efectos corneales: el uso de fármacos aine tópicos puede ocasionar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de fármacos aine tópicos puede ocasionar ruptura del epitelio, adelgazamiento corneal, erosión corneal, ulceración corneal o perforación corneal. Estos eventos pueden constituir una amenaza para la vista. Los pacientes con indicios de ruptura del epitelio corneal deben interrumpir inmediatamente el uso de fármacos aine tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, y se debe hacer un control cuidadoso de la salud de la córnea. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos indica que es posible que los pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación corneal, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (p. Ej., síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o repetidas cirugías oculares en un período corto tengan un mayor riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a constituir una amenaza para la vista. Los fármacos aine tópicos deben usarse con precaución en estos pacientes. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos también indica que el uso más de 1 día antes de la cirugía o el uso posterior a los 14 días después de la cirugía puede aumentar el riesgo del paciente y la gravedad de los eventos adversos corneales. Uso de lentes de contacto: ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % no debe administrarse mientras se usan lentes de contacto. Uso en poblaciones específicas: embarazo: efectos teratógenos.

Categoría c para el embarazo: los estudios de reproducción realizados con nepafenaco en conejos y ratas en dosis orales de hasta 10 mg/kg/día no han revelado indicios de teratogenia debida a nepafenaco, pese a la inducción de toxicidad materna. En esta dosis, la exposición a nepafenaco y amfenaco en el plasma de los animales fue, en el

caso de las ratas, de aproximadamente 70 y 630 veces la exposición en el plasma de los seres humanos en la dosis oftálmica tópica humana recomendada, y en el caso de los conejos, de 20 y 180 veces la exposición en el plasma de los seres humanos, respectivamente. En las ratas, las dosis tóxicas a nivel materno = 10 mg/kg se asociaron a distocia, aumento de las pérdidas posteriores a la implantación, menor peso y crecimiento fetal y menor supervivencia fetal. Se ha demostrado que nepafenaco atraviesa la barrera placentaria en las ratas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción realizados con animales no siempre predicen la respuesta humana, ilevro™ (Suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % debe usarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Efectos no teratogénos. Debido a los efectos conocidos de los fármacos inhibidores de la biosíntesis de las prostaglandinas en el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterial), se debe evitar el uso de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % durante las últimas etapas del embarazo. Madres en período de lactancia: nepafenaco se excreta en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe proceder con precaución cuando se administre ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % a una mujer en período de lactancia. Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad y eficacia de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % en pacientes pediátricos menores de 10 años. Uso geriátrico: no se han observado diferencias generales de seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y más jóvenes.

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

Nuevas indicaciones:

Prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación asociados a cirugía de catarata. Manejo del dolor e inflamación asociado con cirugía de catarata.

Reducción del riesgo del edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos.

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.

3.3.24. JARDIANCE 10mg JARDIANCE 25mg

Expediente : 20073367 / 20061998
Radicado : 2015169750 / 2016098153
Fecha : 21/07/2016
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de empagliflozina.
Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de empagliflozina.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina. - para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los componentes del medicamento. Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

Precauciones: jardiance® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Los pacientes mayores de 75 años tienen un mayor riesgo de depleción de volumen, por lo tanto, jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes.

Advertencias:

- este producto contiene 113 mg de lactosa por dosis diaria recomendada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, por ejemplo galactosemia no deben tomar este medicamento.
- Teniendo en cuenta los problemas de infecciones urinarias que se pueden presentar se recomienda supervisión y monitoreo.
- No se recomienda en pacientes mayores de 75 años por cuanto no hay evidencia suficiente.
- La experiencia en pacientes con falla cardíaca y falla hepática es limitada
- No se recomienda el uso concomitante con pioglitazona por incremento en el riesgo de cáncer de vejiga

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016006146, emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.3.12, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión 20151103 del 03 de Noviembre de 2015
- Información para prescribir versión 20151103 del 03 de Noviembre de 2015.

Nuevas indicaciones:

Jardiance® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Prevención de eventos cardiovasculares:

Jardiance® está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular para reducir el riesgo de:

- Mortalidad por todas las causas al reducir la muerte cardiovascular
- Muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.

Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

Advertencias y precauciones especiales:

Jardiance® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética:

Jardiance® no debe utilizarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Se han informado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT-2 (transportador de sodio-glucosa tipo 2), incluida la empagliflozina. En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250mg/dl).

Debe considerarse el riesgo de cetoacidosis diabética en caso de síntomas inespecíficos, tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia.

En caso de presentarse estos síntomas, los pacientes deben ser evaluados de inmediato para descartar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en

sangre. Debe considerarse la suspensión o interrupción temporal de Jardiance®, hasta que se aclare la situación.

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer CAD mientras toman inhibidores del SGLT2 son aquellos que siguen una dieta muy baja en carbohidratos (dado que la combinación puede incrementar más la producción de cuerpos cetónicos), pacientes con deshidratación severa, y pacientes con antecedentes de cetoacidosis o que tienen una baja reserva funcional de las células beta. Jardiance® se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina (véase Posología y Administración) en pacientes que requieran insulina.

Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de Jardiance® no está recomendado en pacientes con un cuadro de TFGe <30ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Jardiance® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen:

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT 2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Jardiance® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias:

En los estudios combinados doble ciego controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Las infecciones complicadas de las vías urinarias

(incluyendo infecciones serias de las vías urinarias, pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal de Jardiance® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Jardiance® en esta población

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda negar la ampliación de indicaciones para el producto de la referencia ya que los estudios clínicos presentados y el análisis independiente de la literatura disponible no aportan evidencia clínica robusta que la respalde.

Adicionalmente, existen alertas de seguridad del producto sobre reacciones adversas serias que ameritan una re evaluación del balance riesgo beneficio del producto

3.4.1. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. NUVARING® ANILLO VAGINAL

Expediente : 19987333
 Radicado : 2016144767
 Fecha : 13/10/2016
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada anillo contiene 11.7mg de Etonogestrel + 2.7mg de Etinilestradiol

Forma farmacéutica: Anillo Vaginal

Indicaciones: Anticonceptivo

Contraindicaciones: No debe utilizarse en mujeres fumadoras mayores de 35 años

- Presencia o antecedentes de trombosis con o sin embolismo pulmonar.

- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o pródromos de una trombosis (por ejemplo angina de pecho o ataque isquémico transitorio).
- Predisposición conocida de trombosis venosa o arterial, con o sin afectación hereditaria como por ejemplo resistencia a la proteína c activada (apc), deficiencia de antitrombina -III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor de riesgo severo, o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial,
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si está asociada con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Conocimiento o sospecha de malignidades de los órganos genitales o mamas, influenciadas por los esteroides sexuales.
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Conocimiento o sospecha de embarazo. Lactancia
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes.

Precauciones y advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión, ictericia y/o prurito relacionado con colestasis enfermedad de crohn, colitis ulcerativa, cloasma, enfermedad renal, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de sydenham, pérdida de audición relacionada con otosclerosis, angioedema, diabetes, epilepsia. Puede ocurrir inserción incorrecta o pérdida del anillo en pacientes con: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión 09-2016
- Información para prescribir versión 09-2016

-Nuevas contraindicaciones:

Nuvaring® no deberá ser utilizado en presencia de cualquiera de las condiciones que se enumeran a continuación. En el caso de aparecer por primera vez cualquiera de estas condiciones durante el uso de Nuvaring®, se lo deberá extraer de inmediato.

- No debe utilizarse en mujeres fumadoras mayores de 35 años
- Presencia o antecedentes de trombosis venosa, con o sin embolismo pulmonar.
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o pródromos de una trombosis (por ejemplo angina de pecho o ataque isquémico transitorio).
- Predisposición conocida a la trombosis venosa o arterial, con o sin afectación hereditaria tal como la resistencia a la proteína C activada (PCA), la deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor de riesgo severo o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si está asociada con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida en que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Conocimiento o sospecha de malignidades de los órganos genitales o las mamas influenciadas por los esteroides sexuales Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Conocimiento o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes de Nuvaring®
- Nuvaring® está contraindicado para uso con el régimen de combinación de medicamentos contra virus de la hepatitis C (VCU) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir

Nuevas Advertencias y Precauciones de uso:

Advertencias:

Si se presentan cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, se deberán considerar los beneficios del uso de NUVARING® frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y discutirlos con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. En el caso de que se agrave, exacerbe o aparezca por primera vez cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer deberá consultar al médico. El médico deberá, entonces, decidir si se debe discontinuar su uso.

1. Trastornos circulatorios

- El uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) ha sido asociado con la ocurrencia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) y trombosis arterial y complicaciones asociadas, algunas veces con consecuencias fatales. El uso de AHCs conlleva mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación con el no uso. El mayor riesgo de TEV es más elevado durante el primer año de uso de un AHC. Los datos de un gran estudio de seguridad prospectivo, de cohorte de varios anticonceptivos orales combinados (AOCs) sugiere que el riesgo incrementado en comparación con el de las no usuarias de AOCs es mayor durante los primeros 6 meses de uso de los AOC y está presente después de iniciar un AOC o reiniciar (Seguido de un intervalo libre de píldoras, de 4 semanas o mayor) el mismo AOC o un AOC diferente. Este riesgo aumentado es inferior al riesgo de TEV asociado con el embarazo, el cual se calcula que es de 5 a 20 casos cada 10.000 años-mujer (WY, por sus siglas en inglés). El TEV es fatal en el 1-2% de los casos.
- La figura a continuación muestra el riesgo de desarrollar un TEV para mujeres que no están embarazadas y que no usan AHCs, para mujeres que utilizan AHC, mujeres embarazadas, y para mujeres en período de postparto. Para poner en perspectiva el riesgo de desarrollar TEV: Si 10.000 mujeres que no están embarazadas y que no utilizan AHCs son seguidas durante un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán un TEV.

Probabilidad de desarrollar un TEV

- En estudios requeridos o patrocinados por agencias regulatorias, las usuarias de NuvaRing® tuvieron un riesgo de TEV similar a las usuarias de AOCs (Ver tabla a continuación sobre tasas de riesgo ajustadas). El estudio Transatlántico de Vigilancia Activa en Seguridad Cardiovascular de NuvaRing® (TASC, por sus siglas en inglés), un gran estudio prospectivo observacional, investigó el riesgo de TEV para nuevas usuarias, en intercambio de otros métodos, y aquellas que reinician NuvaRing® y AOCs en una población que es representativa de las usuarias clínicas de rutina. Las mujeres fueron monitoreadas por 24 a 28 meses. Los resultados mostraron un riesgo similar de TEV entre usuarias de NuvaRing® (Incidencia de TEV de 8.3 por 10.000 WY) y mujeres utilizando AOCs (Incidencia de TEV de 9.2 por 10.000 WY). Para mujeres utilizando AOCs, excluyendo desogestrel (DSG), gestodeno (GSD) y drospirenona (DRSP), la incidencia de TEV fue de 8.5 por 10.000 WY.
- Un estudio retrospectivo de cohorte utilizando datos de los 4 planes de salud en los Estados Unidos (“Estudio financiado por la FDA”) mostró una incidencia de TEV para nuevas usuarias de NuvaRing® de 11.4 eventos por 10.000 WY y para nuevas usuarias de un AOC que contenía levonorgestrel (LNG) de 9.2 eventos por 10.000 WY.

Riesgo Estimado de Tromboembolismo Venoso (Riesgo Relativo) en Usuarias de NuvaRing® en Comparación con Usuarias de Anticonceptivos Orales Combinados (AOCs).

- Muy raramente se han informado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ej. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en las usuarias de AHCs.
- Los síntomas de eventos tromboticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor y/o edematización unilateral en miembros inferiores; dolor torácico severo repentino, con o sin irradiación al brazo izquierdo; dificultad respiratoria repentina; tos de comienzo súbito; cualquier cefalea inusual, severa, prolongada; pérdida repentina de la visión en forma parcial o total; diplopia; lenguaje cercenado o afasia, vértigo, síncope con o sin epilepsia focal, debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo, trastornos motores, abdomen 'agudo'.
- El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta con:
 - Aumento de la edad;
 - antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
 - Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de miembros inferiores, o trauma mayor. En estos casos, se recomienda interrumpir el uso de anticonceptivos hormonales (en el caso de cirugía electiva por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de recuperar la movilidad por completo.
 - Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
 - Y posiblemente también con tromboflebitis superficial y venas varicosas. No hay consenso sobre el posible papel de estas condiciones en la etiología de la trombosis venosa.
- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales aumenta con:
 - Aumento de la edad;
 - el tabaquismo (el riesgo es mayor cuanto mayor sea el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años)
 - dislipoproteinemia;
 - obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
 - hipertensión
 - migraña;
 - cardiopatía valvular;
 - fibrilación auricular;
 - antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista

para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;

- Los factores bioquímicos que pueden ser indicio de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Otras condiciones médicas que han sido asociadas con eventos adversos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y enfermedad de células falciformes.

- Debe considerarse el aumento de riesgo de tromboembolismo en el puerperio (Ver Sección 4.6 para Embarazo y Lactancia)
- Un aumento de la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de anticonceptivos hormonales (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para interrumpir de inmediato el uso de anticonceptivos hormonales.
- Debe advertirse a las mujeres que estén utilizando anticonceptivos hormonales combinados (AOCs) sobre contactar a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis sospechada o confirmada, el uso de AOCs debe ser discontinuado. Debe iniciarse anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas),

2. Tumores

- El factor de riesgo más importante para cáncer de cuello de útero es la infección por VPH (Virus del papiloma humano) persistente. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de AOCs a largo plazo puede contribuir aún más a este aumento del riesgo pero todavía existe controversia acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a efectos confusos, por ej. screening cervical y conducta sexual, incluido el uso de anticonceptivos de barrera. Se desconoce la relación entre este efecto y NUVARING®.
- Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que actualmente emplean AOCs. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los 10 años posteriores al cese del uso de AOCs. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el aumento en el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es bajo en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a ser clínicamente menos avanzados que los diagnosticados en mujeres que nunca los utilizaron. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de AOCs, los efectos biológicos de los mismos o a una combinación de ambos.

- En raros casos, se han observado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, malignos, en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Por lo tanto, en el diagnóstico diferencial de usuarias de Nuvaring® que presentaran dolor severo en abdomen alto, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal, se deberá considerar la existencia de un tumor hepático.

3. Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra hepatitis C (VHC) ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los anticonceptivos hormonales combinados. NuvaRing® debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de combinación de fármacos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir. NuvaRing® puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos.

4. Otras condiciones

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de anticonceptivos hormonales.
- Si bien en muchas mujeres que usan anticonceptivos hormonales se han observado pequeños aumentos de la presión arterial, rara vez estos son clínicamente relevantes. No ha sido establecida una relación definitiva entre el uso de anticonceptivos hormonales y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de Nuvaring® se presenta hipertensión clínicamente significativa de manera sostenida, es prudente que el médico suspenda el uso del anillo y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, se puede reanudar el uso de Nuvaring® si se logran valores normales de la presión arterial con el tratamiento antihipertensivo.
- Se ha informado la manifestación o agravamiento de las siguientes condiciones tanto durante el embarazo como durante el uso de anticonceptivos hormonales, aunque no se ha demostrado en forma concluyente una asociación con su uso: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición por otosclerosis, angioedema (hereditario).
- Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de Nuvaring® hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La recurrencia de ictericia colestática y/o prurito relacionado con colestasis, que aparecieron por primera vez durante el embarazo o coincidieron con el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación del anillo.

- Si bien los estrógenos y los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan anticonceptivos hormonales en dosis bajas. Sin embargo, las mujeres con diabetes que usan Nuvaring® deberán ser monitoreadas con cuidado, especialmente durante los primeros meses de uso.
- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa han sido reportadas en asociación con el uso de anticonceptivos hormonales.
- Ocasionalmente, puede presentarse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma grávidico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta durante el uso de Nuvaring®.
- Si una mujer padece cualquiera de las siguientes condiciones no podrá insertarse Nuvaring® en forma correcta o podrá de hecho perder el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica.

En muy raras ocasiones se ha reportado que NuvaRing® es insertado de forma inadvertida en la uretra y que posiblemente termine en la vejiga. Por tanto, la inserción incorrecta debe considerarse en el diagnóstico diferencial en caso de síntomas de cistitis.

- Durante el uso de Nuvaring®, las mujeres ocasionalmente pueden experimentar vaginitis. No existen indicios de que la eficacia de Nuvaring® se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis, ni que el uso de Nuvaring® afecte el tratamiento de la vaginitis.
- En muy raras ocasiones ha sido reportado que el anillo se adhiera al tejido vaginal, necesitando remoción por un profesional de la salud.
- Observe cuidadosamente a las mujeres con historia de depresión y discontinue NuvaRing si la depresión recurre o se empeora.
- Efectos sobre las globulinas transportadoras: El componente estrógeno puede elevar las concentraciones de globulina transportadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y la globulina transportadora de cortisol. La terapia de reemplazo con hormonas tiroideas o cortisol puede necesitar reajuste.
- Síndrome de Shock Tóxico (SST): Casos de SST se han reportado por las usuarias de NuvaRing. El SST se ha asociado con los tampones y ciertos anticonceptivos de barrera, y, en algunos casos en los que las usuarias de NuvaRing también estaban usando tampones. No se ha establecido una relación causal entre el uso de NuvaRing y SST. Si una paciente exhibe signos o síntomas de SST, consideren la posibilidad de este diagnóstico e iniciar una evaluación médica adecuada y el tratamiento

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos

Nota: La información para prescribir de medicamentos concomitantes deberá ser consultada para identificar interacciones potenciales.

Las interacciones entre anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden dar lugar a hemorragia inesperada y/o falla anticonceptiva. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura.

Metabolismo hepático: pueden producirse interacciones con medicamentos o herbales que inducen enzimas microsomales, específicamente enzimas citocromo P450 (CYP) los cuales pueden dar como resultado un aumento de la depuración que reduce las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales y podrían reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo Nuvaring®. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de proteasa de VIH (por ejemplo ritonavir) e inhibidores de transcriptasa reversa (por ejemplo efavirenz) y productos que contienen hierba de San Juan).

La inducción enzimática puede ocurrir después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima es generalmente observada dentro de unas pocas semanas. Después de la discontinuación de la terapia con medicamentos, la inducción enzimática puede durar alrededor de 28 días.

Cuando son coadministrados con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de inhibidores de proteasa de VIH (por ejemplo nelfinavir) e inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (por ejemplo nevirapina) y/o combinaciones con medicamentos para tratamiento contra virus de Hepatitis C (VHC) (por ejemplo boceprevir, telaprevir) pueden incrementar o reducir concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo etonogestrel, o estrógeno. El efecto neto de estos cambios podría ser clínicamente relevante en algunos casos. Las mujeres que reciben algunos de los productos inductores de la actividad enzimática hepática o productos herbales deberán ser informadas sobre la posible reducción de la eficacia de Nuvaring®. Un método anticonceptivo de barrera deberá ser usado junto con Nuvaring® durante la administración de medicamentos inductores de enzimas hepáticas y por 28 días después de su discontinuación. Nota: Nuvaring® no deberá ser usado con un condón femenino.

Si la administración concomitante del fármaco se extiende más allá de las 3 semanas de un ciclo con anillo, se debe insertar el siguiente anillo de inmediato sin dejar el período habitual sin uso del anillo.

Para mujeres en terapia de largo plazo con medicamentos inductores enzimáticos, debe ser considerado un método alternativo de anticoncepción que no sea afectado por medicamentos inductores enzimáticos. En un estudio de interacción farmacocinética, la administración oral de amoxicilina (875 mg, dos veces al día) o doxiciclina (200 mg el día 1, seguidos por 100 mg diarios) durante 10 días con el uso de Nuvaring®, no afectó significativamente la farmacocinética del etonogestrel y el EE.

Los efectos de otros antibióticos en las concentraciones de etonogestrel o etinilestradiol no han sido evaluados.

La administración concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo fluconazol, diltiazem, eritromicina) podrían incrementar las concentraciones séricas de estrógenos o progestinas, incluyendo etonogestrel. Sobre la base de los datos farmacocinéticos, es improbable que la administración vaginal de antimicóticos y espermicidas afecte la eficacia anticonceptiva y la seguridad de Nuvaring®. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos, el riesgo de rotura del anillo puede aumentar ligeramente.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej., la ciclosporina) o disminuir (p.ej, lamotrigina).

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra hepatitis C (VHC) ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los anticonceptivos hormonales combinados. NuvaRing® debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de combinación de fármacos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir. NuvaRing® puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos.

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, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de interacciones.**
- **Inserto versión 09-2016**
- **Información para prescribir versión 09-2016**

-Nuevas contraindicaciones:

Nuvaring® no deberá ser utilizado en presencia de cualquiera de las condiciones que se enumeran a continuación. En el caso de aparecer por primera vez cualquiera de estas condiciones durante el uso de Nuvaring®, se lo deberá extraer de inmediato.

- **No debe utilizarse en mujeres fumadoras mayores de 35 años**

- Presencia o antecedentes de trombosis venosa, con o sin embolismo pulmonar.
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o pródromos de una trombosis (por ejemplo angina de pecho o ataque isquémico transitorio).
- Predisposición conocida a la trombosis venosa o arterial, con o sin afectación hereditaria tal como la resistencia a la proteína C activada (PCA), la deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor de riesgo severo o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si está asociada con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida en que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Conocimiento o sospecha de malignidades de los órganos genitales o las mamas influenciadas por los esteroides sexuales Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Conocimiento o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes de Nuvaring®
- Nuvaring® está contraindicado para uso con el régimen de combinación de medicamentos contra virus de la hepatitis C (VCU) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir

Nuevas Advertencias y Precauciones de uso:

Advertencias:

Si se presentan cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, se deberán considerar los beneficios del uso de NUVARING® frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y discutirlos con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. En el caso de que se agrave, exacerbe o aparezca por primera vez cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer deberá consultar al médico. El médico deberá, entonces, decidir si se debe discontinuar su uso.

1. Trastornos circulatorios

- El uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) ha sido asociado con la ocurrencia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) y trombosis arterial y complicaciones asociadas, algunas veces con consecuencias fatales. El uso de AHCs conlleva mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación con el no uso. El mayor riesgo de TEV es más elevado durante el primer año de uso de un AHC. Los datos de un gran estudio de seguridad prospectivo, de cohorte de varios anticonceptivos orales combinados (AOCs) sugiere que el riesgo incrementado en comparación con el de las no usuarias de AOCs es mayor durante los primeros 6 meses de uso de los AOC y está presente después de iniciar un AOC o reiniciar (Seguido de un intervalo libre de píldoras, de 4 semanas o mayor) el mismo AOC o un AOC diferente. Este riesgo aumentado es inferior al riesgo de TEV asociado con el embarazo, el cual se calcula que es de 5 a 20 casos cada 10.000 años-mujer (WY, por sus siglas en inglés). El TEV es fatal en el 1-2% de los casos.
- La figura a continuación muestra el riesgo de desarrollar un TEV para mujeres que no están embarazadas y que no usan AHCs, para mujeres que utilizan AHC, mujeres embarazadas, y para mujeres en período de postparto. Para poner en perspectiva el riesgo de desarrollar TEV: Si 10.000 mujeres que no están embarazadas y que no utilizan AHCs son seguidas durante un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán un TEV.

Probabilidad de desarrollar un TEV

- En estudios requeridos o patrocinados por agencias regulatorias, las usuarias de NuvaRing® tuvieron un riesgo de TEV similar a las usuarias de AOCs (Ver tabla a continuación sobre tasas de riesgo ajustadas). El estudio Transatlántico de Vigilancia Activa en Seguridad Cardiovascular de NuvaRing® (TASC, por sus siglas en inglés), un gran estudio prospectivo observacional, investigó el riesgo de TEV para nuevas usuarias, en intercambio de otros métodos, y aquellas que reinician NuvaRing® y AOCs en una población que es representativa de las usuarias clínicas de rutina. Las mujeres fueron monitoreadas por 24 a 28 meses. Los resultados mostraron un riesgo similar de TEV entre usuarias de NuvaRing® (Incidencia de TEV de 8.3 por 10.000 WY) y mujeres utilizando AOCs (Incidencia de TEV de 9.2 por 10.000 WY). Para mujeres utilizando AOCs, excluyendo desogestrel (DSG), gestodeno (GSD) y drospirenona (DRSP), la incidencia de TEV fue de 8.5 por 10.000 WY.
- Un estudio retrospectivo de cohorte utilizando datos de los 4 planes de salud en los Estados Unidos (“Estudio financiado por la FDA”) mostró una incidencia de TEV para nuevas usuarias de NuvaRing® de 11.4 eventos por 10.000 WY y para nuevas usuarias de un AOC que contenía levonorgestrel (LNG) de 9.2 eventos por 10.000 WY.

Riesgo Estimado de Tromboembolismo Venoso (Riesgo Relativo) en Usuarias de NuvaRing® en Comparación con Usuarias de Anticonceptivos Orales Combinados (AOCs).

- Muy raramente se han informado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ej. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en las usuarias de AHCs.
- Los síntomas de eventos tromboticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor y/o edematización unilateral en miembros inferiores; dolor torácico severo repentino, con o sin irradiación al brazo izquierdo; dificultad respiratoria repentina; tos de comienzo súbito; cualquier cefalea inusual, severa, prolongada; pérdida repentina de la visión en forma parcial o total; diplopia; lenguaje cercenado o afasia, vértigo, síncope con o sin epilepsia focal, debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo, trastornos motores, abdomen 'agudo'.
- El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta con:
 - Aumento de la edad;
 - antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
 - Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de miembros inferiores, o trauma mayor. En estos casos, se recomienda interrumpir el uso de anticonceptivos hormonales (en el caso de cirugía electiva por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de recuperar la movilidad por completo.
 - Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
 - Y posiblemente también con tromboflebitis superficial y venas varicosas. No hay consenso sobre el posible papel de estas condiciones en la etiología de la trombosis venosa.
- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales aumenta con:
 - Aumento de la edad;
 - el tabaquismo (el riesgo es mayor cuanto mayor sea el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años)
 - dislipoproteinemia;
 - obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
 - hipertensión
 - migraña;
 - cardiopatía valvular;
 - fibrilación auricular;

- antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
- Los factores bioquímicos que pueden ser indicio de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolipídicos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Otras condiciones médicas que han sido asociadas con eventos adversos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y enfermedad de células falciformes.

- Debe considerarse el aumento de riesgo de tromboembolismo en el puerperio (Ver Sección 4.6 para Embarazo y Lactancia)
- Un aumento de la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de anticonceptivos hormonales (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para interrumpir de inmediato el uso de anticonceptivos hormonales.
- Debe advertirse a las mujeres que estén utilizando anticonceptivos hormonales combinados (AOCs) sobre contactar a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis sospechada o confirmada, el uso de AOCs debe ser discontinuado. Debe iniciarse anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas),

2. Tumores

- El factor de riesgo más importante para cáncer de cuello de útero es la infección por VPH (Virus del papiloma humano) persistente. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de AOCs a largo plazo puede contribuir aún más a este aumento del riesgo pero todavía existe controversia acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a efectos confusos, por ej. screening cervical y conducta sexual, incluido el uso de anticonceptivos de barrera. Se desconoce la relación entre este efecto y Nuvaring®.
- Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que actualmente emplean AOCs. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los 10 años posteriores al cese del uso de AOCs. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el aumento en el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es bajo en relación con el

riesgo global de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a ser clínicamente menos avanzados que los diagnosticados en mujeres que nunca los utilizaron. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de AOCs, los efectos biológicos de los mismos o a una combinación de ambos.

- En raros casos, se han observado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, malignos, en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Por lo tanto, en el diagnóstico diferencial de usuarias de Nuvaring® que presentaran dolor severo en abdomen alto, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal, se deberá considerar la existencia de un tumor hepático.

3. Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra hepatitis C (VHC) ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los anticonceptivos hormonales combinados. NuvaRing® debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de combinación de fármacos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir. NuvaRing® puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos.

4. Otras condiciones

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de anticonceptivos hormonales.
- Si bien en muchas mujeres que usan anticonceptivos hormonales se han observado pequeños aumentos de la presión arterial, rara vez estos son clínicamente relevantes. No ha sido establecida una relación definitiva entre el uso de anticonceptivos hormonales y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de Nuvaring® se presenta hipertensión clínicamente significativa de manera sostenida, es prudente que el médico suspenda el uso del anillo y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, se puede reanudar el uso de Nuvaring® si se logran valores normales de la presión arterial con el tratamiento antihipertensivo.
- Se ha informado la manifestación o agravamiento de las siguientes condiciones tanto durante el embarazo como durante el uso de anticonceptivos hormonales, aunque no se ha demostrado en forma concluyente una asociación con su uso: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso

sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición por otoesclerosis, angioedema (hereditario).

- Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de Nuvaring® hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La recurrencia de ictericia colestática y/o prurito relacionado con colestasis, que aparecieron por primera vez durante el embarazo o coincidieron con el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación del anillo.
- Si bien los estrógenos y los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan anticonceptivos hormonales en dosis bajas. Sin embargo, las mujeres con diabetes que usan Nuvaring® deberán ser monitoreadas con cuidado, especialmente durante los primeros meses de uso.
- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa han sido reportadas en asociación con el uso de anticonceptivos hormonales.
- Ocasionalmente, puede presentarse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta durante el uso de Nuvaring®.
- Si una mujer padece cualquiera de las siguientes condiciones no podrá insertarse Nuvaring® en forma correcta o podrá de hecho perder el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica.

En muy raras ocasiones se ha reportado que NuvaRing® es insertado de forma inadvertida en la uretra y que posiblemente termine en la vejiga. Por tanto, la inserción incorrecta debe considerarse en el diagnóstico diferencial en caso de síntomas de cistitis.

- Durante el uso de Nuvaring®, las mujeres ocasionalmente pueden experimentar vaginitis. No existen indicios de que la eficacia de Nuvaring® se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis, ni que el uso de Nuvaring® afecte el tratamiento de la vaginitis.
- En muy raras ocasiones ha sido reportado que el anillo se adhiera al tejido vaginal, necesitando remoción por un profesional de la salud.
- Observe cuidadosamente a las mujeres con historia de depresión y discontinue NuvaRing si la depresión recurre o se empeora.
- Efectos sobre las globulinas transportadoras: El componente estrógeno puede elevar las concentraciones de globulina transportadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y la globulina transportadora de cortisol. La terapia de reemplazo con hormonas tiroideas o cortisol puede necesitar reajuste.

- **Síndrome de Shock Tóxico (SST):** Casos de SST se han reportado por las usuarias de NuvaRing. El SST se ha asociado con los tampones y ciertos anticonceptivos de barrera, y, en algunos casos en los que las usuarias de NuvaRing también estaban usando tampones. No se ha establecido una relación causal entre el uso de NuvaRing y SST. Si una paciente exhibe signos o síntomas de SST, consideren la posibilidad de este diagnóstico e iniciar una evaluación médica adecuada y el tratamiento

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos

Nota: La información para prescribir de medicamentos concomitantes deberá ser consultada para identificar interacciones potenciales.

Las interacciones entre anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden dar lugar a hemorragia inesperada y/o falla anticonceptiva. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura.

Metabolismo hepático: pueden producirse interacciones con medicamentos o herbales que inducen enzimas microsomales, específicamente enzimas citocromo P450 (CYP) los cuales pueden dar como resultado un aumento de la depuración que reduce las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales y podrían reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo Nuvaring®. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de proteasa de VIH (por ejemplo ritonavir) e inhibidores de transcriptasa reversa (por ejemplo efavirenz) y productos que contienen hierba de San Juan).

La inducción enzimática puede ocurrir después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima es generalmente observada dentro de unas pocas semanas. Después de la discontinuación de la terapia con medicamentos, la inducción enzimática puede durar alrededor de 28 días.

Cuando son coadministrados con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de inhibidores de proteasa de VIH (por ejemplo nelfinavir) e inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (por ejemplo nevirapina) y/o combinaciones con medicamentos para tratamiento contra virus de Hepatitis C (VHC) (por ejemplo boceprevir, telaprevir) pueden incrementar o reducir concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo etonogestrel, o estrógeno. El efecto neto de estos cambios podría ser clínicamente relevante en algunos casos. Las mujeres que reciben algunos de los productos inductores de la actividad enzimática hepática o productos herbales deberán ser informadas sobre la posible reducción de la eficacia de Nuvaring®. Un método anticonceptivo

de barrera deberá ser usado junto con Nuvaring® durante la administración de medicamentos inductores de enzimas hepáticas y por 28 días después de su discontinuación. Nota: Nuvaring® no deberá ser usado con un condón femenino.

Si la administración concomitante del fármaco se extiende más allá de las 3 semanas de un ciclo con anillo, se debe insertar el siguiente anillo de inmediato sin dejar el período habitual sin uso del anillo.

Para mujeres en terapia de largo plazo con medicamentos inductores enzimáticos, debe ser considerado un método alternativo de anticoncepción que no sea afectado por medicamentos inductores enzimáticos. En un estudio de interacción farmacocinética, la administración oral de amoxicilina (875 mg, dos veces al día) o doxiciclina (200 mg el día 1, seguidos por 100 mg diarios) durante 10 días con el uso de Nuvaring®, no afectó significativamente la farmacocinética del etonogestrel y el EE.

Los efectos de otros antibióticos en las concentraciones de etonogestrel o etinilestradiol no han sido evaluados.

La administración concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo fluconazol, diltiazem, eritromicina) podrían incrementar las concentraciones séricas de estrógenos o progestinas, incluyendo etonogestrel. Sobre la base de los datos farmacocinéticos, es improbable que la administración vaginal de antimicóticos y espermicidas afecte la eficacia anticonceptiva y la seguridad de Nuvaring®. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos, el riesgo de rotura del anillo puede aumentar ligeramente.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej., la ciclosporina) o disminuir (p.ej, lamotrigina).

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra hepatitis C (VHC) ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los anticonceptivos hormonales combinados. NuvaRing® debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de combinación de fármacos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir. NuvaRing® puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos.

3.4.2. CIRCLET® ANILLO VAGINAL

Expediente : 20055021
 Radicado : 2016144798
 Fecha : 13/10/2016
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada anillo vaginal contiene 11.7mg de Etonogestrel + 2.7mg de Etinilestradiol

Forma farmacéutica: Anillo vaginal

Indicaciones: Anticonceptivo.

Contraindicaciones:

- Presencia o antecedentes de trombosis con o sin embolismo pulmonar.
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o pródromos de una trombosis (por ejemplo angina de pecho o ataque isquémico transitorio).
- Predisposición conocida de trombosis venosa o arterial, con o sin afectación hereditaria como por ejemplo resistencia a la proteína c activada (apc), deficiencia de antitrombina -iii, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteínas, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolipidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor de riesgo severo, o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial.
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si está asociada con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Conocimiento o sospecha de malignidades de los órganos genitales o mamas, influenciadas por los esteroides sexuales.
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Conocimiento o sospecha de embarazo. Lactancia
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes.

Precauciones y advertencias:

adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión, ictericia y/o prurito relacionado con colestasis enfermedad de crohn, colitis ulcerativa, cloasma, enfermedad

renal, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de sydenham, pérdida de audición relacionada con otosclerosis, angioedema, diabetes, epilepsia. Puede ocurrir inserción incorrecta o pérdida del anillo en pacientes con: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 09-2016
- Información para prescribir versión 09-2016

Nuevas contraindicaciones:

- CIRCLET® no deberá ser utilizado en presencia de cualquiera de las condiciones que se enumeran a continuación. En el caso de aparecer por primera vez cualquiera de estas condiciones durante el uso de CIRCLET®, se lo deberá extraer de inmediato.
- No debe utilizarse en mujeres fumadoras mayores de 35 años
 - Presencia o antecedentes de trombosis venosa, con o sin embolismo pulmonar.
 - Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o pródromos de una trombosis (por ejemplo angina de pecho o ataque isquémico transitorio).
 - Predisposición conocida a la trombosis venosa o arterial, con o sin afectación hereditaria tal como la resistencia a la proteína C activada (PCA), la deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardioplipina, anticoagulante lúpico).
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Diabetes mellitus con compromiso vascular.
 - La presencia de un factor de riesgo severo o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación
 - Pancreatitis o antecedentes de la misma si está asociada con hipertrigliceridemia severa.
 - Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida en que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
 - Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
 - Conocimiento o sospecha de malignidades de los órganos genitales o las mamas influenciadas por los esteroides sexuales Sangrado vaginal no diagnosticado.
 - Conocimiento o sospecha de embarazo.

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes de CIRCLET®
- CIRCLET® está contraindicado para uso con el régimen de combinación de medicamentos contra virus de la hepatitis C (VCU) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir

Nuevas Advertencias y Precauciones de uso

Advertencias

Si se presentan cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, se deberán considerar los beneficios del uso de CIRCLET® frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y discutirlos con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. En el caso de que se agrave, exacerbe o aparezca por primera vez cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer deberá consultar al médico. El médico deberá, entonces, decidir si se debe discontinuar su uso.

1. Trastornos circulatorios

- El uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) ha sido asociado con la ocurrencia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) y trombosis arterial y complicaciones asociadas, algunas veces con consecuencias fatales. El uso de AHCs conlleva mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación con el no uso. El mayor riesgo de TEV es más elevado durante el primer año de uso de un AHC. Los datos de un gran estudio de seguridad prospectivo, de cohorte de varios anticonceptivos orales combinados (AOCs) sugiere que el riesgo incrementado en comparación con el de las no usuarias de AOCs es mayor durante los primeros 6 meses de uso de los AOC y está presente después de iniciar un AOC o reiniciar (Seguido de un intervalo libre de píldoras, de 4 semanas o mayor) el mismo AOC o un AOC diferente. Este riesgo aumentado es inferior al riesgo de TEV asociado con el embarazo, el cual se calcula que es de 5 a 20 casos cada 10.000 años-mujer (WY, por sus siglas en inglés). El TEV es fatal en el 1-2% de los casos.
- La figura a continuación muestra el riesgo de desarrollar un TEV para mujeres que no están embarazadas y que no usan AHCs, para mujeres que utilizan AHC, mujeres embarazadas, y para mujeres en período de postparto. Para poner en perspectiva el riesgo de desarrollar TEV: Si 10.000 mujeres que no están embarazadas y que no utilizan AHCs son seguidas durante un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán un TEV.

Probabilidad de desarrollar un TEV

- En estudios requeridos o patrocinados por agencias regulatorias, las usuarias de CIRCLET® tuvieron un riesgo de TEV similar a las usuarias de AOCs (Ver tabla a continuación sobre tasas de riesgo ajustadas). El estudio Transatlántico de Vigilancia Activa en Seguridad Cardiovascular de CIRCLET® (TASC, por sus siglas en inglés), un gran estudio prospectivo observacional, investigó el riesgo de TEV

para nuevas usuarias, en intercambio de otros métodos, y aquellas que reinician CIRCLET® y AOCs en una población que es representativa de las usuarias clínicas de rutina. Las mujeres fueron monitoreadas por 24 a 28 meses. Los resultados mostraron un riesgo similar de TEV entre usuarias de CIRCLET® (Incidencia de TEV de 8.3 por 10.000 WY) y mujeres utilizando AOCs (Incidencia de TEV de 9.2 por 10.000 WY). Para mujeres utilizando AOCs, excluyendo desogestrel (DSG), gestodeno (GSD) y drospirenona (DRSP), la incidencia de TEV fue de 8.5 por 10.000 WY.

- Un estudio retrospectivo de cohorte utilizando datos de los 4 planes de salud en los Estados Unidos (“Estudio financiado por la FDA”) mostró una incidencia de TEV para nuevas usuarias de CIRCLET® de 11.4 eventos por 10.000 WY y para nuevas usuarias de un AOC que contenía levonorgestrel (LNG) de 9.2 eventos por 10.000 WY.

Riesgo Estimado de Tromboembolismo Venoso (Riesgo Relativo) en Usuarias de CIRCLET® en Comparación con Usuarias de Anticonceptivos Orales Combinados (AOCs).

- Muy raramente se han informado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ej. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en las usuarias de AHCs.
- Los síntomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor y/o edematización unilateral en miembros inferiores; dolor torácico severo repentino, con o sin irradiación al brazo izquierdo; dificultad respiratoria repentina; tos de comienzo súbito; cualquier cefalea inusual, severa, prolongada; pérdida repentina de la visión en forma parcial o total; diplopia; lenguaje cercenado o afasia, vértigo, síncope con o sin epilepsia focal, debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo, trastornos motores, abdomen ‘agudo’.
- El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta con:
 - Aumento de la edad;
 - antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
 - Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de miembros inferiores, o trauma mayor. En estos casos, se recomienda interrumpir el uso de anticonceptivos hormonales (en el caso de cirugía electiva por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de recuperar la movilidad por completo. Ver también la Sección 4.3 ‘Contraindicaciones’.
 - Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
 - Y posiblemente también con tromboflebitis superficial y venas varicosas. No hay consenso sobre el posible papel de estas condiciones en la etiología de la trombosis venosa.

- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales aumenta con:
 - Aumento de la edad;
 - el tabaquismo (el riesgo es mayor cuanto mayor sea el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años)
 - dislipoproteinemia;
 - obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
 - hipertensión
 - migraña;
 - cardiopatía valvular;
 - fibrilación auricular;
 - antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
- Los factores bioquímicos que pueden ser indicio de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Otras condiciones médicas que han sido asociadas con eventos adversos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y enfermedad de células falciformes.

- Debe considerarse el aumento de riesgo de tromboembolismo en el puerperio (Ver Sección 4.6 para Embarazo y Lactancia)
- Un aumento de la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de anticonceptivos hormonales (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para interrumpir de inmediato el uso de anticonceptivos hormonales.
- Debe advertirse a las mujeres que estén utilizando anticonceptivos hormonales combinados (AOCs) sobre contactar a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis sospechada o confirmada, el uso de AOCs debe ser discontinuado. Debe iniciarse anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas),

2. Tumores

- El factor de riesgo más importante para cáncer de cuello de útero es la infección por VPH (Virus del papiloma humano) persistente. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de AOCs a largo plazo puede contribuir aún más a este aumento del riesgo pero todavía existe controversia acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a efectos confusos, por ej. screening cervical y conducta sexual, incluido el uso de anticonceptivos de barrera. Se desconoce la relación entre este efecto y CIRCLET®.

- Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que actualmente emplean AOCs. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los 10 años posteriores al cese del uso de AOCs. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el aumento en el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es bajo en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a ser clínicamente menos avanzados que los diagnosticados en mujeres que nunca los utilizaron. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de AOCs, los efectos biológicos de los mismos o a una combinación de ambos.
- En raros casos, se han observado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, malignos, en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Por lo tanto, en el diagnóstico diferencial de usuarias de CIRCLET® que presentaran dolor severo en abdomen alto, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal, se deberá considerar la existencia de un tumor hepático.

3. Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra hepatitis C (VHC) ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los anticonceptivos hormonales combinados. CIRCLET® debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de combinación de fármacos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir (ver secciones 4.3 y 4.5). CIRCLET® puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos.

4. Otras condiciones

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de anticonceptivos hormonales.
- Si bien en muchas mujeres que usan anticonceptivos hormonales se han observado pequeños aumentos de la presión arterial, rara vez estos son clínicamente relevantes. No ha sido establecida una relación definitiva entre el uso de anticonceptivos hormonales y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de CIRCLET® se presenta hipertensión clínicamente significativa de manera sostenida, es prudente que el médico suspenda el uso del anillo y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, se puede reanudar el uso de CIRCLET® si se logran valores normales de la presión arterial con el tratamiento antihipertensivo.

- Se ha informado la manifestación o agravamiento de las siguientes condiciones tanto durante el embarazo como durante el uso de anticonceptivos hormonales, aunque no se ha demostrado en forma concluyente una asociación con su uso: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición por otosclerosis, angioedema (hereditario).
- Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de CIRCLET® hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La recurrencia de ictericia colestática y/o prurito relacionado con colestasis, que aparecieron por primera vez durante el embarazo o coincidieron con el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación del anillo.
- Si bien los estrógenos y los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan anticonceptivos hormonales en dosis bajas. Sin embargo, las mujeres con diabetes que usan CIRCLET® deberán ser monitoreadas con cuidado, especialmente durante los primeros meses de uso.
- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa han sido reportadas en asociación con el uso de anticonceptivos hormonales.
- Ocasionalmente, puede presentarse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta durante el uso de CIRCLET®.
- Si una mujer padece cualquiera de las siguientes condiciones no podrá insertarse CIRCLET® en forma correcta o podrá de hecho perder el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica.

En muy raras ocasiones se ha reportado que CIRCLET® es insertado de forma inadvertida en la uretra y que posiblemente termine en la vejiga. Por tanto, la inserción incorrecta debe considerarse en el diagnóstico diferencial en caso de síntomas de cistitis.

- Durante el uso de CIRCLET®, las mujeres ocasionalmente pueden experimentar vaginitis. No existen indicios de que la eficacia de CIRCLET® se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis, ni que el uso de CIRCLET® afecte el tratamiento de la vaginitis (Ver sección 4.5.1 Interacciones).
- En muy raras ocasiones ha sido reportado que el anillo se adhiera al tejido vaginal, necesitando remoción por un profesional de la salud.
- Observe cuidadosamente a las mujeres con historia de depresión y discontinue CIRCLET si la depresión recurre o se empeora.
- Efectos sobre las globulinas transportadoras: El componente estrógeno puede elevar las concentraciones de globulina transportadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y la globulina transportadora de cortisol. La terapia de reemplazo con hormonas tiroideas o cortisol puede necesitar reajuste.

- **Síndrome de Shock Tóxico (SST):** Casos de SST se han reportado por las usuarias de CIRCLET. El SST se ha asociado con los tampones y ciertos anticonceptivos de barrera, y, en algunos casos en los que las usuarias de CIRCLET también estaban usando tampones. No se ha establecido una relación causal entre el uso de CIRCLET y SST. Si una paciente exhibe signos o síntomas de SST, consideren la posibilidad de este diagnóstico e iniciar una evaluación médica adecuada y el tratamiento

Interacciones con otros medicamentos

Nota: La información para prescribir de medicamentos concomitantes deberá ser consultada para identificar interacciones potenciales.

Las interacciones entre anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden dar lugar a hemorragia inesperada y/o falla anticonceptiva. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura.

Metabolismo hepático: pueden producirse interacciones con medicamentos o herbales que inducen enzimas microsomales, específicamente enzimas citocromo P450 (CYP) los cuales pueden dar como resultado un aumento de la depuración que reduce las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales y podrían reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo CIRCLET®. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de proteasa de VIH (por ejemplo ritonavir) e inhibidores de transcriptasa reversa (por ejemplo efavirenz) y productos que contienen hierba de San Juan).

La inducción enzimática puede ocurrir después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima es generalmente observada dentro de unas pocas semanas. Después de la discontinuación de la terapia con medicamentos, la inducción enzimática puede durar alrededor de 28 días.

Cuando son coadministrados con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de inhibidores de proteasa de VIH (por ejemplo nelfinavir) e inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (por ejemplo nevirapina) y/o combinaciones con medicamentos para tratamiento contra virus de Hepatitis C (VHC) (por ejemplo boceprevir, telaprevir) pueden incrementar o reducir concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo etonogestrel, o estrógeno. El efecto neto de estos cambios podría ser clínicamente relevante en algunos casos. Las mujeres que reciben algunos de los productos inductores de la actividad enzimática hepática o productos herbales deberán ser informadas sobre la posible reducción de la eficacia de CIRCLET®. Un método anticonceptivo de barrera deberá ser usado junto con CIRCLET® durante la administración de medicamentos inductores de enzimas hepáticas y por 28 días después de su discontinuación. Nota: CIRCLET® no deberá ser usado con un condón femenino.

Si la administración concomitante del fármaco se extiende más allá de las 3 semanas de un ciclo con anillo, se debe insertar el siguiente anillo de inmediato sin dejar el período habitual sin uso del anillo.

Para mujeres en terapia de largo plazo con medicamentos inductores enzimáticos, debe ser considerado un método alternativo de anticoncepción que no sea afectado por medicamentos inductores enzimáticos. En un estudio de interacción farmacocinética, la administración oral de amoxicilina (875 mg, dos veces al día) o doxiciclina (200 mg el día 1, seguidos por 100 mg diarios) durante 10 días con el uso de CIRCLET®, no afectó significativamente la farmacocinética del etonogestrel y el EE.

Los efectos de otros antibióticos en las concentraciones de etonogestrel o etinilestradiol no han sido evaluados.

La administración concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo fluconazol, diltiazem, eritromicina) podrían incrementar las concentraciones séricas de estrógenos o progestinas, incluyendo etonogestrel. Sobre la base de los datos farmacocinéticos, es improbable que la administración vaginal de antimicóticos y espermicidas afecte la eficacia anticonceptiva y la seguridad de CIRCLET®. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos, el riesgo de rotura del anillo puede aumentar ligeramente.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej., la ciclosporina) o disminuir (p.ej, lamotrigina).

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra hepatitis C (VHC) ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los anticonceptivos hormonales combinados. CIRCLET® debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de combinación de fármacos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir. CIRCLET® puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos.

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, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 09-2016**

- Información para prescribir versión 09-2016

Nuevas contraindicaciones:

CIRCLET® no deberá ser utilizado en presencia de cualquiera de las condiciones que se enumeran a continuación. En el caso de aparecer por primera vez cualquiera de estas condiciones durante el uso de CIRCLET®, se lo deberá extraer de inmediato.

- No debe utilizarse en mujeres fumadoras mayores de 35 años
- Presencia o antecedentes de trombosis venosa, con o sin embolismo pulmonar.
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o pródromos de una trombosis (por ejemplo angina de pecho o ataque isquémico transitorio).
- Predisposición conocida a la trombosis venosa o arterial, con o sin afectación hereditaria tal como la resistencia a la proteína C activada (PCA), la deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor de riesgo severo o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si está asociada con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida en que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Conocimiento o sospecha de malignidades de los órganos genitales o las mamas influenciadas por los esteroides sexuales Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Conocimiento o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes de CIRCLET®
- CIRCLET® está contraindicado para uso con el régimen de combinación de medicamentos contra virus de la hepatitis C (VCU) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir

Nuevas Advertencias y Precauciones de uso

Advertencias

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 30 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Si se presentan cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, se deberán considerar los beneficios del uso de CIRCLET® frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y discutirlos con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. En el caso de que se agrave, exacerbe o aparezca por primera vez cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer deberá consultar al médico. El médico deberá, entonces, decidir si se debe discontinuar su uso.

1. Trastornos circulatorios

- El uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) ha sido asociado con la ocurrencia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) y trombosis arterial y complicaciones asociadas, algunas veces con consecuencias fatales. El uso de AHCs conlleva mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación con el no uso. El mayor riesgo de TEV es más elevado durante el primer año de uso de un AHC. Los datos de un gran estudio de seguridad prospectivo, de cohorte de varios anticonceptivos orales combinados (AOCs) sugiere que el riesgo incrementado en comparación con el de las no usuarias de AOCs es mayor durante los primeros 6 meses de uso de los AOC y está presente después de iniciar un AOC o reiniciar (Seguido de un intervalo libre de píldoras, de 4 semanas o mayor) el mismo AOC o un AOC diferente. Este riesgo aumentado es inferior al riesgo de TEV asociado con el embarazo, el cual se calcula que es de 5 a 20 casos cada 10.000 años-mujer (WY, por sus siglas en inglés). El TEV es fatal en el 1-2% de los casos.
- La figura a continuación muestra el riesgo de desarrollar un TEV para mujeres que no están embarazadas y que no usan AHCs, para mujeres que utilizan AHC, mujeres embarazadas, y para mujeres en período de postparto. Para poner en perspectiva el riesgo de desarrollar TEV: Si 10.000 mujeres que no están embarazadas y que no utilizan AHCs son seguidas durante un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán un TEV.

Probabilidad de desarrollar un TEV

- En estudios requeridos o patrocinados por agencias regulatorias, las usuarias de CIRCLET® tuvieron un riesgo de TEV similar a las usuarias de AOCs (Ver tabla a continuación sobre tasas de riesgo ajustadas). El estudio Transatlántico de Vigilancia Activa en Seguridad Cardiovascular de CIRCLET® (TASC, por sus siglas en inglés), un gran estudio prospectivo observacional, investigó el riesgo de TEV para nuevas usuarias, en intercambio de otros métodos, y aquellas que reinician CIRCLET® y AOCs en una población que es representativa de las usuarias clínicas de rutina. Las mujeres fueron monitoreadas por 24 a 28 meses. Los resultados mostraron un riesgo similar de TEV entre usuarias de CIRCLET® (Incidencia de TEV de 8.3 por 10.000 WY) y mujeres utilizando AOCs (Incidencia de TEV de 9.2 por 10.000 WY). Para mujeres utilizando AOCs, excluyendo desogestrel (DSG),

gestodeno (GSD) y drospirenona (DRSP), la incidencia de TEV fue de 8.5 por 10.000 WY.

- Un estudio retrospectivo de cohorte utilizando datos de los 4 planes de salud en los Estados Unidos (“Estudio financiado por la FDA”) mostró una incidencia de TEV para nuevas usuarias de CIRCLET® de 11.4 eventos por 10.000 WY y para nuevas usuarias de un AOC que contenía levonorgestrel (LNG) de 9.2 eventos por 10.000 WY.

Riesgo Estimado de Tromboembolismo Venoso (Riesgo Relativo) en Usuarias de CIRCLET® en Comparación con Usuarias de Anticonceptivos Orales Combinados (AOCs).

- Muy raramente se han informado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ej. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en las usuarias de AHCs.
- Los síntomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor y/o edematización unilateral en miembros inferiores; dolor torácico severo repentino, con o sin irradiación al brazo izquierdo; dificultad respiratoria repentina; tos de comienzo súbito; cualquier cefalea inusual, severa, prolongada; pérdida repentina de la visión en forma parcial o total; diplopia; lenguaje cercenado o afasia, vértigo, síncope con o sin epilepsia focal, debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo, trastornos motores, abdomen ‘agudo’.
- El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta con:
 - Aumento de la edad;
 - antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
 - Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de miembros inferiores, o trauma mayor. En estos casos, se recomienda interrumpir el uso de anticonceptivos hormonales (en el caso de cirugía electiva por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de recuperar la movilidad por completo. Ver también la Sección 4.3 ‘Contraindicaciones’.
 - Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
 - Y posiblemente también con tromboflebitis superficial y venas varicosas. No hay consenso sobre el posible papel de estas condiciones en la etiología de la trombosis venosa.
- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales aumenta con:
 - Aumento de la edad;
 - el tabaquismo (el riesgo es mayor cuanto mayor sea el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años)

- dislipoproteinemia;
- obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
- hipertensión
- migraña;
- cardiopatía valvular;
- fibrilación auricular;
- antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
- Los factores bioquímicos que pueden ser indicio de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Otras condiciones médicas que han sido asociadas con eventos adversos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y enfermedad de células falciformes.

- Debe considerarse el aumento de riesgo de tromboembolismo en el puerperio (Ver Sección 4.6 para Embarazo y Lactancia)
- Un aumento de la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de anticonceptivos hormonales (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para interrumpir de inmediato el uso de anticonceptivos hormonales.
- Debe advertirse a las mujeres que estén utilizando anticonceptivos hormonales combinados (AOCs) sobre contactar a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis sospechada o confirmada, el uso de AOCs debe ser discontinuado. Debe iniciarse anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas),

2. Tumores

- El factor de riesgo más importante para cáncer de cuello de útero es la infección por VPH (Virus del papiloma humano) persistente. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de AOCs a largo plazo puede contribuir aún más a este aumento del riesgo pero todavía existe controversia acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a efectos confusos, por ej. screening cervical y conducta sexual, incluido el uso de anticonceptivos de barrera. Se desconoce la relación entre este efecto y CIRCLET®.

- Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que actualmente emplean AOCs. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los 10 años posteriores al cese del uso de AOCs. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el aumento en el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es bajo en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a ser clínicamente menos avanzados que los diagnosticados en mujeres que nunca los utilizaron. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de AOCs, los efectos biológicos de los mismos o a una combinación de ambos.
- En raros casos, se han observado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, malignos, en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Por lo tanto, en el diagnóstico diferencial de usuarias de CIRCLET® que presentaran dolor severo en abdomen alto, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal, se deberá considerar la existencia de un tumor hepático.

3. Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra hepatitis C (VHC) ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los anticonceptivos hormonales combinados. CIRCLET® debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de combinación de fármacos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir (ver secciones 4.3 y 4.5). CIRCLET® puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos.

4. Otras condiciones

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de anticonceptivos hormonales.
- Si bien en muchas mujeres que usan anticonceptivos hormonales se han observado pequeños aumentos de la presión arterial, rara vez estos son clínicamente relevantes. No ha sido establecida una relación definitiva entre el uso de anticonceptivos hormonales y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de CIRCLET® se presenta hipertensión clínicamente significativa de manera sostenida, es prudente que el médico suspenda el uso del anillo y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, se puede

reanudar el uso de CIRCLET® si se logran valores normales de la presión arterial con el tratamiento antihipertensivo.

- Se ha informado la manifestación o agravamiento de las siguientes condiciones tanto durante el embarazo como durante el uso de anticonceptivos hormonales, aunque no se ha demostrado en forma concluyente una asociación con su uso: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición por otoesclerosis, angioedema (hereditario).
 - Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de CIRCLET® hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La recurrencia de ictericia colestática y/o prurito relacionado con colestasis, que aparecieron por primera vez durante el embarazo o coincidieron con el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación del anillo.
 - Si bien los estrógenos y los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan anticonceptivos hormonales en dosis bajas. Sin embargo, las mujeres con diabetes que usan CIRCLET® deberán ser monitoreadas con cuidado, especialmente durante los primeros meses de uso.
 - La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa han sido reportadas en asociación con el uso de anticonceptivos hormonales.
 - Ocasionalmente, puede presentarse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta durante el uso de CIRCLET®.
 - Si una mujer padece cualquiera de las siguientes condiciones no podrá insertarse CIRCLET® en forma correcta o podrá de hecho perder el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica.
- En muy raras ocasiones se ha reportado que CIRCLET® es insertado de forma inadvertida en la uretra y que posiblemente termine en la vejiga. Por tanto, la inserción incorrecta debe considerarse en el diagnóstico diferencial en caso de síntomas de cistitis.
- Durante el uso de CIRCLET®, las mujeres ocasionalmente pueden experimentar vaginitis. No existen indicios de que la eficacia de CIRCLET® se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis, ni que el uso de CIRCLET® afecte el tratamiento de la vaginitis (Ver sección 4.5.1 Interacciones).
 - En muy raras ocasiones ha sido reportado que el anillo se adhiera al tejido vaginal, necesitando remoción por un profesional de la salud.

- Observe cuidadosamente a las mujeres con historia de depresión y discontinue CIRCLET si la depresión recurre o se empeora.
- Efectos sobre las globulinas transportadoras: El componente estrógeno puede elevar las concentraciones de globulina transportadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y la globulina transportadora de cortisol. La terapia de reemplazo con hormonas tiroideas o cortisol puede necesitar reajuste.
- Síndrome de Shock Tóxico (SST): Casos de SST se han reportado por las usuarias de CIRCLET. El SST se ha asociado con los tampones y ciertos anticonceptivos de barrera, y, en algunos casos en los que las usuarias de CIRCLET también estaban usando tampones. No se ha establecido una relación causal entre el uso de CIRCLET y SST. Si una paciente exhibe signos o síntomas de SST, consideren la posibilidad de este diagnóstico e iniciar una evaluación médica adecuada y el tratamiento

Interacciones con otros medicamentos

Nota: La información para prescribir de medicamentos concomitantes deberá ser consultada para identificar interacciones potenciales.

Las interacciones entre anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden dar lugar a hemorragia inesperada y/o falla anticonceptiva. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura.

Metabolismo hepático: pueden producirse interacciones con medicamentos o herbales que inducen enzimas microsomales, específicamente enzimas citocromo P450 (CYP) los cuales pueden dar como resultado un aumento de la depuración que reduce las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales y podrían reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo CIRCLET®. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de proteasa de VIH (por ejemplo ritonavir) e inhibidores de transcriptasa reversa (por ejemplo efavirenz) y productos que contienen hierba de San Juan).

La inducción enzimática puede ocurrir después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima es generalmente observada dentro de unas pocas semanas. Después de la discontinuación de la terapia con medicamentos, la inducción enzimática puede durar alrededor de 28 días.

Cuando son coadministrados con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de inhibidores de proteasa de VIH (por ejemplo nelfinavir) e inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (por ejemplo nevirapina) y/o combinaciones con medicamentos para tratamiento contra virus de Hepatitis C

(VHC) (por ejemplo boceprevir, telaprevir) pueden incrementar o reducir concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo etonogestrel, o estrógeno. El efecto neto de estos cambios podría ser clínicamente relevante en algunos casos. Las mujeres que reciben algunos de los productos inductores de la actividad enzimática hepática o productos herbales deberán ser informadas sobre la posible reducción de la eficacia de CIRCLET®. Un método anticonceptivo de barrera deberá ser usado junto con CIRCLET® durante la administración de medicamentos inductores de enzimas hepáticas y por 28 días después de su discontinuación. Nota: CIRCLET® no deberá ser usado con un condón femenino. Si la administración concomitante del fármaco se extiende más allá de las 3 semanas de un ciclo con anillo, se debe insertar el siguiente anillo de inmediato sin dejar el período habitual sin uso del anillo.

Para mujeres en terapia de largo plazo con medicamentos inductores enzimáticos, debe ser considerado un método alternativo de anticoncepción que no sea afectado por medicamentos inductores enzimáticos. En un estudio de interacción farmacocinética, la administración oral de amoxicilina (875 mg, dos veces al día) o doxiciclina (200 mg el día 1, seguidos por 100 mg diarios) durante 10 días con el uso de CIRCLET®, no afectó significativamente la farmacocinética del etonogestrel y el EE.

Los efectos de otros antibióticos en las concentraciones de etonogestrel o etinilestradiol no han sido evaluados.

La administración concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo fluconazol, diltiazem, eritromicina) podrían incrementar las concentraciones séricas de estrógenos o progestinas, incluyendo etonogestrel. Sobre la base de los datos farmacocinéticos, es improbable que la administración vaginal de antimicóticos y espermicidas afecte la eficacia anticonceptiva y la seguridad de CIRCLET®. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos, el riesgo de rotura del anillo puede aumentar ligeramente. Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej., la ciclosporina) o disminuir (p.ej., lamotrigina).

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra hepatitis C (VHC) ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los anticonceptivos hormonales combinados. CIRCLET® debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de combinación de fármacos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir.

CIRCLET® puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos.

**3.4.3. REVOLADE® TABLETAS 25mg
REVOLADE® TABLETAS 50mg**

Expediente : 20019167 / 20019264
Radicado : 2016123384 / 2016123385
Fecha : 05/09/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25mg de Eltrombopag
Cada tableta recubierta contiene 50mg de Eltrombopag

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Revolade® está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (itp, por sus siglas en inglés) a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

Revolade® está indicado en pacientes con hepatitis crónica por infección viral C (HCV, por sus siglas en inglés) que cursen con trombocitopenia para:

- Permitir el inicio de la terapia basada en interferón
- Optimizar la terapia basada en interferón.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo. Lactancia. No se recomienda en niños menores de 18 años por no contar con suficientes datos de seguridad y eficacia.

Precauciones y advertencias:

No se han establecido la eficacia y la seguridad del eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Supervisión hepática: el tratamiento con eltrombopag puede causar anomalías analíticas hepatobiliares. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y con

pti crónica tratados con eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (ast) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con pti crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la alt en el 5,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv se notificaron valores de alt o ast = 3 x Isn en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total = 1,5 x Isn en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de alt, ast y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de alt (= 3 x Isn en pacientes con función hepática normal o = 3 x valor inicial en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento) y si el aumento cumple cualquiera de las siguientes condiciones:

- ☐ es progresivo.
- ☐ persiste durante al menos cuatro semanas.
- ☐ se acompaña de hiperbilirrubinemia directa.
- ☐ se acompaña de síntomas de hepatopatía o signos de descompensación hepática.

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con pti o aas y disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón):

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el hcv y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron eltrombopag para conseguir el

recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/l) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice meld (model for end-stage liver disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas:

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con pti se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor v leiden, la deficiencia de atiii o el síndrome antifosfolípido), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag.

En estudios en adultos con pti se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ete) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ete consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (acv) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación = 5 en la escala de child-pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ete 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ete más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ete. La mayoría de los ete se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica ($n = 288$, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron este seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un este en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas $> 200.000/\mu\text{L}$.

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag:

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del tpor puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los smd. En los ensayos clínicos en adultos con pti ($n = 493$) o infección por el hcv ($n = 1439$) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de smd, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas:

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón ($n = 1439$), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

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 reacciones adversas.
- Inserto Referencia No. 2016-PSB/GLC-0819-s con fecha de distribución el 8 de Julio de 2016.
- Declaración Sucinta Referencia No. 2016-PSB/GLC-0819-s con fecha de distribución el 8 de Julio de 2016.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas identificadas: Población de los estudios sobre hepatitis C (Revolade en combinación con tratamiento antiviral con interferón)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Falta de apetito
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Hiperbilirrubinemia
Frecuentes	Lesión hepática farmacológica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Prurito, alopecia
Frecuentes	Exantema
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio, pirexia, escalofríos, astenia, edema periférico, síndrome pseudogripal

Reacciones adversas procedentes de los datos posteriores a la aprobación del producto.

Trastornos vasculares		
Rara	Microangiopatía	trombótica
	con insuficiencia renal aguda	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		

De frecuencia desconocida	Cambio de color de la piel*
---------------------------	-----------------------------

**En pacientes tratados con eltrombopag, se observó un cambio de color de la piel (incluidas la hiperpigmentación y la coloración amarillenta de la piel) con dosis superiores a 100 mg por día. El cambio de color de la piel se observó especialmente en pacientes que recibían eltrombopag para indicaciones que requieren la administración de dosis elevadas del fármaco, como el síndrome mielodisplásico*

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 para el producto de la referencia se encuentra un requerimiento en el Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.9.5., relacionado con el nuevo grupo etario que se incluye en la información allegada.

3.4.4. FLAGYL® INYECTABLE

Expediente : 19926333
 Radicado : 2016099965 / 2016119510
 Fecha : 29/08/2016
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada 1 mL contiene 5mg de Metronidazol.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Tratamiento de las infecciones quirúrgicas causadas por gérmenes anaerobios sensibles al metronidazol (infecciones de herida quirúrgica, absceso pélvico, infecciones intraabdominales postoperatorias, sepsis, osteomielitis, abscesos cerebrales). Tratamiento preventivo de infecciones causadas por gérmenes anaerobios, en intervenciones quirúrgicas con alto riesgo de este tipo de infecciones.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central. Primer trimestre de embarazo, niños menores de dos años, lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Durante el tratamiento no debe ingerirse bebidas alcohólicas. Úsese exclusivamente con prescripción médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance mediante radicado 2016119510 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información Prescriptiva versión CCDS 10 LRC 24 de Marzo 2.016 + CCDS V11 LRC 13- Julio 2.016. Revisión Agosto 2016.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Advertencias:

- El metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas severas del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de agravación neurológica.
- Los pacientes deben ser informados de no tomar bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol por lo menos un día después debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse).
- Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.
- Antecedentes de discrasias sanguíneas.
- Niños menores de dos años.
- Primer trimestre del embarazo.
- Lactancia.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad severa / falla hepática, incluyendo casos con desenlace fatal, en pacientes con síndrome de cockayne. El metronidazol debe ser usado con precaución en estos pacientes, y sólo si no hay un tratamiento alternativo disponible. Se deben realizar pruebas de función hepática al inicio de la terapia y la función hepática debe ser monitoreada a través del tratamiento y hasta dos semanas después de finalizar el tratamiento. Los pacientes con síndrome de cockayne deben ser informados de reportar inmediatamente cualquier síntoma de daño hepático potencial (como dolor abdominal sostenido de nueva aparición, anorexia, náusea, vómito, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, orina oscura o picazón) a su médico.

Precauciones:

La administración prolongada de flagyl debe ser evaluada cuidadosamente (ver carcinogénesis-mutagénesis).

- Si por razones complejas, metronidazol debe ser administrado por más tiempo del recomendado usualmente, se debe realizar un examen hematológico con conteo de leucocitos regularmente y los pacientes deben ser controlados por eventos adversos

tales como neuropatía periférica o central (tales como parestesia, ataxia, vértigo, ataque convulsivo).

- Flagyl debe ser administrado con precaución en pacientes con encefalopatía hepática.

Debe advertirse al paciente que el metronidazol puede oscurecer la orina debido al metabolito del metronidazol.

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 precauciones y advertencias.
- Información Prescriptiva versión CCDS 10 LRC 24 de Marzo 2.016 + CCDS V11 LRC 13- Julio 2.016. Revisión Agosto 2016.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Advertencias:

- El metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas severas del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de agravación neurológica.
- Los pacientes deben ser informados de no tomar bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol por lo menos un día después debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse).
- Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.
- Antecedentes de discrasias sanguíneas.
- Niños menores de dos años.
- Primer trimestre del embarazo.
- Lactancia.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad severa / falla hepática, incluyendo casos con desenlace fatal, en pacientes con síndrome de cockayne. El metronidazol debe ser usado con precaución en estos pacientes, y sólo si no hay un tratamiento alternativo disponible.

Se deben realizar pruebas de función hepática al inicio de la terapia y la función hepática debe ser monitoreada a través del tratamiento y hasta dos semanas después de finalizar el tratamiento. Los pacientes con síndrome de cockayne deben ser informados de reportar inmediatamente cualquier síntoma de daño

hepático potencial (como dolor abdominal sostenido de nueva aparición, anorexia, náusea, vómito, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, orina oscura o picazón) a su médico.

Nuevas Precauciones:

La administración prolongada de flagyl debe ser evaluada cuidadosamente (ver carcinogénesis-mutagénesis).

- Si por razones complejas, metronidazol debe ser administrado por más tiempo del recomendado usualmente, se debe realizar un examen hematológico con conteo de leucocitos regularmente y los pacientes deben ser controlados por eventos adversos tales como neuropatía periférica o central (tales como parestesia, ataxia, vértigo, ataque convulsivo).
- Flagyl debe ser administrado con precaución en pacientes con encefalopatía hepática.

Debe advertirse al paciente que el metronidazol puede oscurecer la orina debido al metabolito del metronidazol.

3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.5.1 MISALIV SUPOSITORIOS 80 mg MISALIV SUPOSITORIOS 125 mg

Expediente : 20063198 / 20063199
Radicado : 2016143378 / 2016143380
Fecha : 11/10/2016
Interesado : Bluepharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada supositorio por 2g contiene 80mg de acetaminofen
Cada supositorio por 2g contiene 125mg de acetaminofen

Forma farmacéutica: supositorio

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 modificación de condición de venta para los productos de la referencia.

Nueva condición de venta: Venta libre

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia debe mantener la condición de venta con fórmula médica.

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1 ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (DAAs)

Radicado : 16114201

Fecha : 27/10/2016

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente a los medicamentos Antivirales de Acción Directa (DAAs) que se utilizan para tratar el virus de la hepatitis C crónica (VHC) frente al comunicado emitido por la (FDA) Agencia encargada de la administración de alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Lo anterior teniendo en cuenta que el VHC es un virus con una sola hebra de ARN perteneciente a la familia de los flavivirus y con una velocidad de renovación muy alta. El VHC se introduce en el cuerpo y ataca al hígado, que es el lugar principal donde se multiplica. Allí se acopla al recubrimiento exterior de una célula del hígado, o hepatocito, y se introduce en la misma. Una vez dentro de la célula, el VHC libera su material genético y se apropia de los procesos internos de la célula.

Por otra parte la hepatitis crónica por el virus C (HCVC) representa un importante problema de salud global considerando que es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. El objetivo de la terapia para el virus de la hepatitis C es prevenir esas complicaciones mediante la erradicación viral.

La terapia para el VHC ha sido recientemente revolucionada por el desarrollo y aprobación de agentes antivirales de acción directa (DAA, direct-acting-agents).

En contraste con la actividad antiviral no específica de IFN y ribavirina, los DAA están designados para inhibir las proteínas virales involucradas en el ciclo de replicación del VHC. La complejidad de la maquinaria de replicación viral ha permitido diseñar numerosos blancos potenciales. Los primeros dos agentes aprobados en esta nueva clase de DAA, telaprevir y boceprevir, inhiben la proteasa NS3/NS4A y están indicados para los pacientes infectados con el genotipo 1 de HCV.

Conseguir respuesta viral sostenida (RVS), lo que es equivalente a curación, con tratamiento antiviral, cambia de forma radical la historia natural de la hepatitis crónica C, de tal modo que en la mayor parte de los pacientes la progresión de la fibrosis se detiene, revirtiendo en muchos de ellos, se reduce drásticamente la incidencia de complicaciones hepáticas, y disminuye también morbilidad asociada a las complicaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

El objetivo del tratamiento frente al VHC es la curación/erradicación de la infección.

El VHC se replica a una velocidad muy elevada en el citoplasma de las células que forman el hígado (hepatocitos), durante el llamado ciclo vital. Este ciclo transcurre desde que el VHC se une a la membrana plasmática del hepatocito y su endocitosis a través de ésta, pasando por la pérdida de la envoltura y la generación de la red membranosa, la traducción y la replicación, el ensamblaje viral, y finalmente el transporte y la liberación del nuevo virus en el espacio extracelular.

La FDA, identificó 24 casos de reactivación del VHB, entre casos reportados y evidenciados en la literatura publicada sobre pacientes co-infectados por VHC/VHB tratados con DAAs durante 31 meses, desde el 22 de noviembre de 2013 al 18 de julio de 2016. Este número sólo incluyó los casos presentados a la FDA, por lo que hay casos probables adicionales sobre los que la FDA no tiene conocimiento. De los casos reportados, dos pacientes murieron y uno requirió trasplante de hígado.

La reactivación del VHB no se informó como un evento adverso en los ensayos clínicos presentados para las aprobaciones de los DAA, porque los pacientes con antecedente de infección con VHB fueron excluidos de estos, bajo la premisa de estudiar, de forma exclusiva, la seguridad en pacientes infectados con VHC.

La FDA advierte el riesgo de que el virus de la hepatitis B (VHB) se convierta en una infección activa de nuevo en cualquier paciente que tiene una infección actual o previa con VHB y se esté tratando con antivirales de acción directa (DAA) para el virus de la hepatitis C.

En algunos casos, la reactivación del VHB en pacientes tratados con medicamentos DAA dio lugar a problemas hepáticos graves o la muerte. La reactivación del VHB por lo general se produjo dentro de las primeras 4-8 semanas de tratamiento.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda incluir como advertencia en las etiquetas, insertos y en la información para prescribir de los medicamentos que pertenecen a los Antivirales de Acción Directa (DAA), el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en cualquier paciente que tiene una infección actual o previa con VHB y se encuentra en tratamiento con algún Antiviral de Acción Directa (DAA) para el virus de la hepatitis C.

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 que pertenecen a los Antivirales de Acción Directa (DAA), con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias y precauciones:

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en cualquier paciente que tiene una infección actual o previa con VHB y se encuentra en tratamiento con algún Antiviral de Acción Directa (DAA) para el virus de la hepatitis C.

3.6.2 ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Radicado : 16114209
Fecha : 27/10/2019
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente a los medicamentos del grupo farmacológico conocido como Antipsicóticos atípicos, en lo relacionado con favorecimiento de aparición de diabetes mellitus, impotencia sexual e interacciones medicamentosas con los hipoglucemiantes.

Lo anterior en atención a la manifestación remitida por el Ministerio de Salud, quien a su vez recibió de la Superintendencia Nacional de Salud con el radicado No. 16085829 de 2016-08-12 (Radicados 201624001448731 Minsalud y 2-2016-040147 Superintendencia Nacional de Salud).

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia presenta las siguientes conclusiones:

- Si bien los antipsicóticos atípicos se caracterizan por presentar menos efectos adversos, se recomienda incluir como advertencia para todos los medicamentos clasificados como antipsicóticos atípicos, el riesgo de exacerbar una diabetes preexistente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia. Este riesgo se ha asociado como resultado del efecto antagonista de los antipsicóticos en receptores serotoninérgicos, causando una disminución de la secreción de insulina.
- Para los profesionales de salud es importante poder establecer el riesgo cardiovascular basal durante la visita inicial, a fin de poder detectar cambios posterior durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos, diabetes y relacionados, examen de glucemia en ayunas y antecedentes familiares. Además se sugiere el seguimiento y monitoreo clínico regular a pacientes con historial de diabetes o resistencia a la insulina.
- Se recomienda adicionar dentro de las advertencias, que aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, lo comunique al médico tratante.
- Teniendo en cuenta la variedad de efectos adversos que se pueden presentar con este grupo de medicamentos, incluir dentro de las advertencias que su venta debe ser bajo fórmula médica y que debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Adicionalmente el Grupo de Farmacovigilancia recomienda incluir en los insertos, información para prescribir y etiquetas de los productos con estos principios activos, que no poseen estas advertencias la siguiente información:

- Advertencia: El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.
- Advertencia: Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.
- Advertencia: Su venta debe ser bajo fórmula médica y que debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

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 que pertenecen a los antipsicóticos atípicos, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias y precauciones:

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Su venta debe ser bajo fórmula médica y que debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

3.6.3 MICONAZOL

Radicado : 16114198
Fecha : 27/10/2016
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo miconazol frente al comunicado emitido por la Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA).

Lo anterior teniendo en cuenta que en junio de 2016 la Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) emitió información de seguridad sobre las interacciones medicamentosas en pacientes que toman warfarina y miconazol, debido al reporte de eventos hemorrágicos, por lo que se están considerando nuevas medidas para reducir mínimo el riesgo de interacciones potencialmente graves entre miconazol y warfarina

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda:

- Incluir dentro de las advertencias de todos los productos que tengan como principio activo miconazol, el riesgo de presentar eventos hemorrágicos si este medicamento se usa concomitante con warfarina.
- Monitorizar los niveles de tiempo de protrombina (PT) a los pacientes en tratamiento con warfarina incluso hasta dos semanas después de haber suspendido el tratamiento con miconazol, ya que ha habido reportes de casos de prolongación del PT durante ese periodo.

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 que contengan como principio activo miconazol, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias y precauciones:

Riesgo de presentar eventos hemorrágicos si este medicamento se usa concomitante con warfarina.

Monitorizar los niveles de tiempo de protrombina (PT) a los pacientes en tratamiento con warfarina incluso hasta dos semanas después de haber suspendido el tratamiento con miconazol, ya que ha habido reportes de casos de prolongación del PT durante ese periodo.

3.6.4 CITALOPRAM

Radicado : 16114182
 Fecha : 27/10/2016
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente al principio activo citalopram con base a la alerta emitida por la MHRA, la

Agencia Regulatoria de Medicamentos y productos para el cuidado de la salud del Reino Unido.

Lo anterior teniendo en cuenta que en julio de 2016 la MHRA hace la siguiente recomendación:

Los profesionales sanitarios deben hacer una evaluación de la condición del paciente antes de tomar la decisión de prescribir un medicamento. El profesional debe tener una historia completa, que considere el uso reciente de otros medicamentos, incluyendo medicamentos sin receta, hierbas medicinales, drogas ilegales y medicamentos comprados en línea.

En particular, cuando se prescriben inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), se recuerda preguntar a los pacientes por el consumo de cocaína al considerar las interacciones fármaco-fármaco y la necesidad de evitar el uso simultáneo de múltiples fármacos serotoninérgicos. Esta recomendación se realizó debido a la sospecha de una posible interacción entre citalopram y cocaína después de la muerte de un hombre por hemorragia subaracnoidea. La agencia refiere que hay mecanismos plausibles para una interacción entre la cocaína y citalopram que podría conducir a la hemorragia subaracnoidea, incluyendo la hipertensión relacionada con la cocaína y un aumento aditivo del riesgo de hemorragia al ser combinada con citalopram (4).

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda los siguientes puntos para el principio activo de la referencia:

- Se recomienda incluir como advertencia en las etiquetas de los medicamentos que contienen inhibidores de la recaptación de serotonina la posible interacción con cocaína.
- Se recomienda incluir como advertencia en las etiquetas de los medicamentos que contienen inhibidores de la recaptación de serotonina el incremento del riesgo de presentar síndrome serotoninérgico con el uso concomitante con drogas ilegales como cocaína.
- Se recomienda incluir como advertencia en las etiquetas de los medicamentos que contienen inhibidores de la recaptación de serotonina que los pacientes deben informar al profesional de la salud si se presentan al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), temblor, diarrea y fiebre.
- Se recomienda incluir como advertencia en las etiquetas de los medicamentos que contienen inhibidores de la recaptación de serotonina, que se debe vigilar si el paciente presenta al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del

estado mental (confusión, hipomanía), mioclonía, temblor, hiperreflexia, ataxia, diarrea y fiebre.

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 que contengan como principio activo citalopram, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias y precauciones:

- **Posible interacción con cocaína.**
- **Incremento del riesgo de presentar síndrome serotoninérgico con el uso concomitante con drogas ilegales como cocaína.**
- **Los pacientes deben informar al profesional de la salud si se presentan al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), temblor, diarrea y fiebre.**
- **Se debe vigilar si el paciente presenta al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), mioclonía, temblor, hiperreflexia, ataxia, diarrea y fiebre.**

3.6.5 METILPREDNISOLONA

Radicado : 16114193
Fecha : 27/10/2016
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente al comunicado emitido por la Red de centros de información de medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red Cimilac) acerca de la modificación realizada por el Reino Unido para incorporar los riesgos de trombosis y hepatotoxicidad a la información para prescribir de metilprednisolona 500 mg para uso intravenoso.

Lo anterior teniendo en cuenta que la Red de Centros de Información de Medicamentos LAC (Red CIMLAC), informa en agosto de 2016 que la información para prescribir de metilprednisolona 500 mg para uso intravenoso ha sido modificada en el Reino Unido para incorporar el riesgo de trombosis y hepatotoxicidad, teniendo en cuenta las siguientes precauciones:

- Se ha informado la ocurrencia de trombosis venosa incluyendo tromboembolismo con los corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes que tienen o puedan estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.
- Pueden aparecer lesión hepática inducida por drogas incluyendo hepatitis aguda o aumento de las enzimas hepáticas con la aplicación de pulsos de metilprednisolona IV (generalmente en dosis inicial $\geq 1\text{g/día}$), se han reportado casos raros de hepatotoxicidad, el tiempo de inicio del evento puede ser de varias semanas o más. En la mayoría de los informes de casos se ha observado resolución de los acontecimientos adversos después de la interrupción del tratamiento, por lo anterior es importante una monitorización adecuada.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda incluir dentro de las advertencias los siguientes puntos:

- Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes que tienen o puedan estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.
- Las dosis elevadas de metilprednisolona intravenosa puede producir lesión hepática inducida por drogas o aumento de las enzimas hepáticas.
- Los pacientes expuestos a dosis altas de metilprednisolona intravenosa deben ser monitorizados cuidadosamente durante todo el tratamiento para detectar signos y síntomas tempranos que puedan sugerir hepatotoxicidad, pues en la mayoría de los casos la suspensión del fármaco es suficiente para la resolución del cuadro clínico.

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 que contengan como principio activo metilprednisolona, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias y precauciones:

- Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes que tienen o puedan estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.
- Las dosis elevadas de metilprednisolona intravenosa puede producir lesión hepática inducida por drogas o aumento de las enzimas hepáticas.

- Los pacientes expuestos a dosis altas de metilprednisolona intravenosa deben ser monitorizados cuidadosamente durante todo el tratamiento para detectar signos y síntomas tempranos que puedan sugerir hepatotoxicidad, pues en la mayoría de los casos la suspensión del fármaco es suficiente para la resolución del cuadro clínico.

3.6.6 LEVONORGESTREL

Radicado : 16117582

Fecha : 03/11/2016

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo levonorgestrel frente al comunicado emitido por la agencia regulatoria de medicamentos y productos para el cuidado de la salud del Reino Unido (MHRA).

Lo anterior teniendo en cuenta que el 15 de septiembre de 2016 la agencia regulatoria de medicamentos y productos para el cuidado de la salud del Reino Unido (MHRA) luego de una revisión de seguridad, emitió un comunicado con consejos actualizados para profesionales de la salud debido a que medicamentos o hierbas medicinales que son inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva de emergencia del mismo. Entre dichos consejos se encuentran:

Las mujeres que buscan la anticoncepción de emergencia que han utilizado inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) dentro de las últimas 4 semanas, deben:

- Utilizar preferentemente una emergencia anticonceptiva no hormonal, es decir, un dispositivo intrauterino de cobre.
- Si esto no es una opción, se debe usar el doble de la dosis usual de levonorgestrel de 1,5 miligramos a 3 miligramos (es decir, 2 paquetes) para estas mujeres.
- Buscar asesoría sobre anticoncepción altamente efectiva que no se vea afectado por fármacos inductores de enzimas hepáticas.
- Consultar al tener una prueba de embarazo positiva, para descartar el embarazo después del uso de la anticoncepción de emergencia que contenga levonorgestrel.
- Buscar asesoría médica al quedar embarazadas.

Este consejo está en línea con las actuales directrices de los expertos del Reino Unido en materia de salud sexual y reproductiva, y se aplica tanto a la prescripción o compra

sin receta del medicamento, lo que ayuda a asegurar que las mujeres reciben asesoramiento.

La Información de la anticoncepción de emergencia de levonorgestrel para los profesionales de la salud y para las mujeres y el material de empaque están siendo actualizadas con este consejo.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda los siguientes puntos:

- Se recomienda incluir como advertencia en las etiquetas de los medicamentos que contienen levonorgestrel no tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Se recomienda incluir como advertencia en las etiquetas de los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Se recomienda incluir como advertencia en las etiquetas de los medicamentos que contienen levonorgestrel que los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- Se recomienda incluir como advertencia en las etiquetas de los medicamentos que contienen levonorgestrel que las mujeres que buscan la anticoncepción de emergencia que han utilizado inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) dentro de las últimas 4 semanas, deben:
 - Ø Utilizar preferentemente una emergencia anticonceptiva no hormonal, como un dispositivo intrauterino de cobre.
 - Ø Si esto no es una opción, se debe usar el doble de la dosis usual de levonorgestrel de 1,5 miligramos a 3 miligramos (es decir, 2 paquetes) para estas mujeres.
- Se recomienda incluir como advertencia en las etiquetas de los medicamentos que contienen levonorgestrel que la exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

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

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 30 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

a Revisión de Oficio a todos los productos que contengan como principio activo levonorgestrel, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias y precauciones:

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- Las mujeres que buscan la anticoncepción de emergencia que han utilizado inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) dentro de las últimas 4 semanas, deben:
 - Ø Utilizar preferentemente una emergencia anticonceptiva no hormonal, como un dispositivo intrauterino de cobre.
 - Ø Si esto no es una opción, se debe usar el doble de la dosis usual de levonorgestrel de 1,5 miligramos a 3 miligramos (es decir, 2 paquetes) para estas mujeres.
- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN

3.8.1 TINILATO

Expediente : 20091255
Radicado : 2015039505 / 2015168354 / 2016129801
Fecha : 15/09/2016
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Recurso de reposición frente a la Resolución No. 2016016570, en la cual niega la evaluación farmacológica del producto de la referencia, con el fin de solicitar reponer dicha resolución y en su defecto aprobar la evaluación farmacológica para el producto Tinilato

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.6.5., puesto que el interesado no dio una respuesta adecuada a lo solicitado por la Sala limitandose a enviar información sobre otros productos relacionados pero no con su propio producto sin que justifique el beneficio frente a las concentraciones aceptadas actualmente de acuerdo a la norma, por lo tanto se niega el producto de la referencia.

3.8.2 ZERBAXA®

Expediente : 20104180
 Radicado : 2015171779 / 2016069880 / 2016140050
 Fecha : 05/10/2016
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
 Fabricante : Merck Sharp & Dohme CORP.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Recurso de Reposición contra el artículo tercero de la Resolución No. 2016033452, con el fin de que declare como nueva entidad química Al principio activo Cefotolozan y otorgue la protección de datos de prueba de que trata el Decreto 2085 de 2002 al producto Zerbaxa®.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda no declarar el principio activo cefotolozan como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, por cuanto la molécula tiene el mismo farmacóforo de las cefalosporinas ya aprobadas.

3.8.3. BOSULIF® 100mg TABLETAS RECUBIERTAS BOSULIF® 500mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20100516
 Radicado : 2015137539 / 2016094920
 Fecha : 14/07/2016
 Fecha C.R : 15/09/2016

Interesado : Pfizer S.A.S. y Pfizer PFE Colombia S.A.S.
Fabricante : Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH y Excella GmbH

Composición:

Cada tableta recubierta contiene monohidrato de bosutinib equivalente a 100 mg de bosutinib

Cada tableta recubierta contiene monohidrato de bosutinib equivalente a 500 mg de bosutinib

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Bosutinib está indicado para el tratamiento de leucemia mieloide con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica, acelerada o blástica en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. En los ensayos clínicos de bosutinib, se produjo shock anafiláctico en menos del 0,2% de los pacientes tratados. No se recomienda la administración del bosutinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Lactancia.

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con elevaciones en las transaminasas séricas (ALT, AST), vómito, diarrea, mielosupresión, retención de líquidos. La exposición a bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se ha observado disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular (TFGe) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib. Evitar la administración concomitante de inductores e inhibidores de CYP3A potentes o moderados.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes son: diarrea, aumento del nivel de ALT y de AST, trombocitopenia, anemia, neutropenia, náuseas, vómitos, infección del aparato respiratorio, disminución del apetito, dolor de cabeza, disnea, dolor abdominal, erupción, artralgia, fatiga, pirexia y edema. Mayor información sobre reacciones adversas se describe en la información para prescribir e inserto adjuntos.

Interacciones:

Inhibidores de CYP3A:

Evite la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p.ej., boceprevir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/Ritonavir, mibefradil, Nefazodona, Nelfinavir, posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) o de inhibidores moderados de CYP3A (p.ej., amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darnavir/Ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, productos derivados del pomelo, imatinib, verapamilo), ya que puede producirse un aumento en la concentración plasmática del bosutinib.

Administre con precaución si el bosutinib está siendo administrado de manera concomitante con inhibidores leves de CYP3A.

Se recomienda la selección de medicamentos concomitantes alternativos sin potencial de inhibición de enzimas o con un potencial mínimo, siempre que sea posible.

En caso de que el bosutinib deba administrarse con un inhibidor de CYP3A potente o moderado, debe considerarse una reducción de la dosis de bosutinib.

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 5 dosis diarias de 400 mg de ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 100 mg de bosutinib, el ketoconazol aumentó la $C_{\text{máx}}$ de bosutinib 5,2 veces y el ABC de bosutinib en plasma 8,6 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo en ayunas.

En un estudio realizado en 20 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 125 mg de aprepitant (un inhibidor moderado de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, el aprepitant aumentó la $C_{\text{máx}}$ de bosutinib 1,5 veces y el ABC de bosutinib en plasma 2,0 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo con alimentos.

Inductores de CYP3A:

Evite la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) o de inductores moderados de CYP3A (p.ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) con bosutinib.

En función de la gran reducción de la exposición al bosutinib que ocurrió cuando este se administró de forma simultánea con rifampicina, es poco probable que aumentar la dosis de bosutinib compense de manera suficiente la pérdida de la exposición cuando se lo administra de forma simultánea con inductores potentes o moderados de CYP3A.

Tenga precaución si el bosutinib se administra de manera concomitante con inductores débiles de CYP3A.

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 6 dosis diarias de 600 mg de rifampicina de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, la rifampicina disminuyó la $C_{\text{máx}}$ de bosutinib al 14% y el ABC de bosutinib en plasma al 6% de los valores de bosutinib administrado solo con alimentos.

Inibidores de Bomba de Protons (IBP):

Tenga precaución cuando el bosutinib se administre de manera concomitante con inhibidores de bomba de protones (IBP). Se deben considerar los antiácidos de acción corta como una alternativa a los IBP. Los momentos para la administración del bosutinib y los antiácidos deben ser diferentes (es decir, tomar el bosutinib por la mañana y los antiácidos por la noche) siempre que sea posible. El bosutinib muestra una solubilidad acuosa *in vitro* dependiente del pH. Cuando se administró una dosis oral única de bosutinib (400 mg) de forma simultánea con dosis orales múltiples de lansoprazol (60 mg) en un estudio de 24 sujetos sanos en ayunas, la $C_{\text{máx}}$ y el ABC de bosutinib disminuyeron al 54% y al 74%, respectivamente, de los valores observados cuando el bosutinib (400 mg) se administró solo.

Efectos del bosutinib sobre otros medicamentos:

En un estudio realizado en 27 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 500 mg de bosutinib de forma simultánea con una dosis única de 150 mg de mesilato de dabigatrán Etexilato (un sustrato de la glucoproteína P [P-gp]), el bosutinib no aumentó la $C_{\text{máx}}$ ni el ABC del dabigatrán en plasma, en comparación con la administración de mesilato de dabigatrán Etexilato con alimentos. Los resultados del estudio indican que el bosutinib no es un inhibidor de P-gp clínico.

Un estudio in vitro indica que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inducción por bosutinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Los estudios in vitro indican que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inhibición por bosutinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de bosutinib es de 500 mg por vía oral una vez al día con alimentos. En los ensayos clínicos, el tratamiento con bosutinib continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo toleró.

Si el paciente olvida una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino que debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

Ajustes de la dosis:

En el ensayo clínico de un solo grupo de fase 1/2 de pacientes adultos con leucemia Ph+ que presentaron resistencia o intolerancia a tratamientos previos, se permitió un aumento escalonado de la dosis a 600 mg una vez al día, junto con alimentos (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios para el Aumento Escalonado de la Dosis

Indicación	Circunstancias para el aumento escalonado de la dosis
Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a tratamientos previos.	Fracaso en lograr una respuesta hematológica completa (RHC) luego de un mínimo de 8 semanas de tratamiento. Fracaso en lograr una respuesta citogenética completa (RCgC) luego de un mínimo de 12 semanas de tratamiento. Pacientes que no presentaron reacciones adversas severas (de Grado 3 o mayores).

Ajustes en la dosis en caso de reacciones adversas:

Ajustes de dosis en función de reacciones adversas no hematológicas:

Transaminasas hepáticas elevadas: Si se producen elevaciones en las transaminasas hepáticas $>5 \times$ límite superior normal (LSN), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib hasta la recuperación a $\leq 2,5 \times$ LSN y puede retomarse en dosis de 400 mg una vez por día a partir de entonces. Si la recuperación toma más de 4 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con bosutinib. Si se producen elevaciones en las transaminasas $\geq 3 \times$ LSN de manera concurrente con elevaciones en la bilirrubina $>2 \times$ LSN y niveles de fosfatasa alcalina $<2 \times$ LSN, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib.

Diarrea: Para diarrea de grado 3 o 4, (incremento ≥ 7 heces/día con respecto al periodo inicial/pretratamiento), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib y puede reanudarse con 400 mg una vez por día tras la recuperación al grado ≤ 1 .

Si se desarrolla otra toxicidad no hematológica moderada o severa de importancia clínica, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib, y puede retomarse con una dosis diaria de 400 mg una vez por día luego de que la toxicidad se haya resuelto. Si fuera clínicamente apropiado, se debe considerar volver a aumentar de manera escalonada la dosis a 500 mg una vez por día.

Ajustes de la dosis en función de reacciones adversas hematológicas:

Se recomienda reducir las dosis en casos de trombocitopenia y neutropenia severa o persistente según se describe a continuación. En caso de toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no están relacionadas con la leucemia subyacente, es posible que sea necesario interrumpir y/o reducir las dosis (Tabla 2).

Tabla 2. Ajustes de la Dosis en caso de Neutropenia y Trombocitopenia

ANC ^a < $1,0 \times 10^9/L$ y/o Plaquetas < $50 \times 10^9/L$	Suspenda el tratamiento con bosutinib hasta que el ANC $\geq 1,0 \times 10^9/L$ y las plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. Reanude el tratamiento con bosutinib a la misma dosis si se produce la recuperación en el plazo de 2 semanas. Si estos recuentos sanguíneos permanecen bajos durante >2 semanas, reduzca la dosis en 100 mg y reanude el tratamiento. Si vuelve a presentarse alguna de estas citopenias, reduzca la dosis en 100 mg y retome el tratamiento. No se han evaluado dosis menores a 300 mg/día.
--	--

^a Recuento absoluto de neutrófilos

Población pediátrica:

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de bosutinib en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Administración en pacientes con deterioro hepático:

En pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo preexistente, la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg por día.

Según el modelo farmacocinético, se pronostica que una dosis diaria de 200 mg en pacientes con deterioro hepático dará como resultado un área bajo la curva (ABC) de concentración similar al ABC observada en pacientes con función hepática normal que reciben 500 mg por día.

Administración a pacientes con deterioro renal:

En pacientes con deterioro renal moderado (eliminación de creatinina [CrCl] de 30 a 50 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 400 mg por día con alimentos.

En pacientes con deterioro renal severo ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos.

El aumento escalonado de la dosis hasta llegar a 500 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o a 400 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe considerarse siempre y cuando los pacientes no presenten reacciones adversas moderadas persistentes o severas y exhiban lo siguiente:

Una respuesta hematológica subóptima en la semana 8.

Una respuesta citogenética subóptima en la semana 12.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado interpone recurso de reposición frente a la Resolución No. 2016020708 Generada por concepto emitido mediante Acta No. 28 de 2015, numeral 3.1.1.8, para continuar con la aprobación de declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 al principio activo monohidrato de bosutinib.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclara con respecto a la solicitud del interesado que durante la evaluación farmacológica del producto Gentinib, a base de bosutinib como principio activo y de acuerdo a su competencia, estudió en detalle la información presentada para la solicitud de registro sanitario del producto en referencia, y analizada en detalle la información presentada en primera instancia, hizo los requerimientos que consideró necesarios para poder concluir sobre el balance riesgo-beneficio del producto en mención.

Frente a la nueva solicitud de LaFranco, la Sala consideró que la información fue suficiente para analizar más allá de toda duda razonable el balance beneficio-riesgo del producto de la referencia y en consecuencia recomendó aprobarlo.

Igualmente la Sala aclara, que a su leal saber y entender el espíritu del Decreto 2085 de 2002, implica que para tener la protección de los datos de prueba para un producto en particular, el interesado debe solicitarla oportunamente al Invima, demostrando que cumple con los requisitos del mencionado Decreto para tal fin.

Finalmente, la Sala precisa que no tenía elementos de respaldo para negar la evaluación farmacológica dado que la información allegada no contaba con la

protección de datos y la misma fue suficiente para realizar la evaluación farmacológica competencia de la Sala.

3.8.4. HERTRAZ™

Expediente : 20089978
 Radicado : 2015024360 / 2015122102 / 2016083676
 Fecha : 22/06/2016
 Interesado : Mylan Pharmaceuticals Private Limited
 Fabricante : Mylan Pharmaceuticals Private Limited by M/s. Biocon Limited

Composición:

Cada vial (unidosis) contiene 150 mg/7.2 mL de trastuzumab
 Cada vial (multidosis) contiene 150 mg/7.2 mL de trastuzumab
 Cada vial (multidosis) contiene 440 mg/20 mL de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo concentrado para solución para infusión intravenosa

Presentaciones comerciales:

150 mg (Vial Uso único)
 150 mg/Vial (Vial uso múltiple)
 440 mg/Vial (Vial uso múltiple)

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer metastásico de mama:

Hertraz™ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico positivo HER2 (CBM):

- En monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que han recibido al menos dos regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que los pacientes no sean candidatos para estos tratamientos. Pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado con terapia hormonal, a menos que los pacientes no sean candidatos para estos tratamientos.
- En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y para quienes una antraciclina no es adecuada.
- En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.

- En combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con hormona-receptor CSM positivo, no tratados previamente con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz:

HertrazTM está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2 positivo. (CMP).

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).

- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.

- En combinación con quimioterapia adyuvante que consiste en docetaxel y carboplatino.

- En combinación con la quimioterapia neoadyuvante seguida de terapia adyuvante HertrazTM, para localmente avanzados (incluyendo inflamatoria) enfermedades o tumores > 2 cm de diámetro.

HertrazTM sólo debe utilizarse en pacientes con cáncer metastásico o de mama precoz, cuyos tumores tienen o sobreexpresión HER2 o amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico:

HertrazTM en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma metastásico HER2 positivo de la unión gastroesofágica del estómago o que no han recibido tratamiento anti-cáncer previo para su enfermedad metastásica.

HertrazTM sólo debe utilizarse en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 como se define por IHC2 + y un resultado SISH o FISH confirmatorio, o por un resultado 3+ IHC. Métodos de ensayo precisos y validados deben ser utilizados.

Contraindicaciones:

• Hipersensibilidad al trastuzumab, proteínas murinas o a alguno de los excipientes enumerados a continuación:

- L-histidina
- L-histidina Clorhidrato
- Trehalosa dihidrato
- Polisorbato 20

• Disnea Severa en reposo, debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia de oxígeno suplementario

Precauciones y Advertencias:

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de prueba.

De acuerdo con la literatura publicada, no hay datos clínicos disponibles actualmente en el re-tratamiento de los pacientes con exposición previa al trastuzumab en el tratamiento adyuvante.

Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

Disfunción cardíaca:

Consideraciones generales:

Los pacientes tratados con trastuzumab tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Asociación del Corazón de Nueva York [NYHA] clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en los pacientes que reciben quimioterapia que contiene terapia con trastuzumab solo o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular después de antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a grave y se han asociado con la muerte. Además, se debe tener precaución en el tratamiento de los pacientes con un mayor riesgo cardíaco, por ejemplo, hipertensión, enfermedad coronaria documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con trastuzumab, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y exposición a ciclofosfamida (AC), deben someterse a una evaluación cardíaca basal incluyendo la historia clínica y el examen físico, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y / o MUGA escáner (ventrioculografía isotópica) o resonancia magnética de formación de imágenes. El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Evaluaciones cardíacas, como la realizada al inicio del estudio, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses a partir de la última administración de trastuzumab. Una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio debe ser realizada antes de decidir el tratamiento con trastuzumab.

Debido a que la vida media de trastuzumab es de aproximadamente 28 a 38 días, trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 27 semanas después de interrumpir el tratamiento con trastuzumab. Los pacientes que reciben antraciclinas después de dejar el trastuzumab, pueden estar posiblemente en mayor riesgo de disfunción cardíaca. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclinas hasta 27 semanas después de dejar trastuzumab. Si se utilizan las antraciclinas, la función cardíaca del paciente debe ser monitoreado cuidadosamente.

La evaluación cardiológica formal debe ser considerada en pacientes en los que existen problemas cardiovasculares después del examen basal de tamizaje. En todos los pacientes, la función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar de un control más frecuente (por ejemplo, cada 6-8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanecen asintomáticos, el médico debe considerar la interrupción del

tratamiento si no hay beneficio clínico de la terapia con trastuzumab. La seguridad de la continuación o reanudación de trastuzumab en pacientes que sufren de disfunción cardíaca, no se ha estudiado de forma prospectiva. Si FEVI cae ≥ 10 puntos de la fracción de eyección (FE) desde la línea de base y por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o se ha desarrollado ICC sintomática, la interrupción de trastuzumab se debe considerar seriamente, a menos que se considere que los beneficios para el paciente en concreto, superen a los riesgos. Todos estos pacientes deben ser referidos para evaluación por un cardiólogo y su respectivo seguimiento.

Si desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con trastuzumab, que deba ser tratada con medicamentos estándar para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes, mejoraron con el tratamiento estándar de ICC que consiste en un inhibidor de la enzima (ACE) convertidora de angiotensina o bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) y un bloqueador beta. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de un beneficio clínico del tratamiento con trastuzumab, continúan en terapia sin reacciones clínicas cardíacas adicionales.

Cáncer de mama metastásico:

El trastuzumab y las antraciclinas no se deben administrar simultáneamente en combinación en el ajuste de CSM. Los pacientes con CSM que han recibido previamente antraciclinas, también están en riesgo de disfunción cardíaca con el tratamiento con trastuzumab, aunque el riesgo es menor que con el uso concurrente de trastuzumab y antraciclinas.

Cáncer de mama precoz:

Para los pacientes con CMP, evaluaciones cardíacas, como la realizada al inicio del estudio, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses a partir de la última administración de trastuzumab. En los pacientes que reciben antraciclinas, se recomienda la quimioterapia adicional de supervisión, y se producen anualmente un máximo de 5 años a partir de la última administración de trastuzumab, o más si se observa una disminución continua de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requieren tratamiento médico, antecedentes o ICC existente (NYHA II-IV), FEVI $< 55\%$, otra cardiomiopatía, arritmia cardíaca que requiera tratamiento médico, enfermedad valvular cardíaca clínicamente significativa, hipertensión leve controlada (hipertensión controlada por tratamiento médico estándar), y derrame pericárdico efectivo hemodinámico, se excluyeron de estudios pivotaes de CMP adyuvantes y neoadyuvante con trastuzumab y por lo tanto, el tratamiento no puede ser recomendado en dichos pacientes.

Tratamiento adyuvante:

El trastuzumab y antraciclinas no se debe administrar simultáneamente en combinación en el entorno del tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando trastuzumab se administró después de la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración con un régimen “sin antraciclina” con docetaxel y carboplatino y fue más marcado cuando trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos que cuando se administró secuencialmente a taxanos. Independientemente del régimen utilizado, más eventos cardíacos sintomáticos ocurrieron dentro de los primeros 18 meses. En uno de los 3 ensayos pivotaes realizados en el cual una mediana de seguimiento de 5,5 años era disponible (BCIRG006) un aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos o FEVI sintomáticas se observó en los pacientes que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano seguido de terapia con antraciclinas hasta 2,37% en comparación con aproximadamente el 1% en los dos brazos comparadores (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).

Factores de riesgo para un evento cardíaco identificado en cuatro grandes estudios adyuvantes, incluyen la edad avanzada (> 50 años), la FEVI baja (<55%) al inicio del estudio, antes o después del inicio del tratamiento con paclitaxel, disminución de la FEVI de 10-15 puntos, y el uso previo o simultáneo de medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que recibieron trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una mayor dosis acumulativa de antraciclina administrada antes de la iniciación de trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m².

Tratamiento Neoadyuvante-Adyuvante:

En los pacientes con CMP elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, trastuzumab debe utilizarse simultáneamente con antraciclinas sólo en pacientes sin quimioterapia previa y sólo con regímenes con antraciclinas en dosis bajas, es decir, las dosis máximas acumulativas: de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de antraciclinas de baja dosis y trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante, quimioterapia citotóxica adicional no debe ser administrada después de la cirugía. En otras situaciones, la decisión sobre la necesidad de quimioterapia citotóxica adicional, se determina en base a los factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de dosis bajas de antraciclina, actualmente está limitada a dos ensayos. El trastuzumab se administró simultáneamente con la quimioterapia neoadyuvante que contenía tres a cuatro ciclos de una antraciclina (doxorubicina dosis acumulativa de 180 mg/m²) o epirubicina dosis de 300 mg/m²). La incidencia de la disfunción cardíaca sintomática fue baja en los grupos de trastuzumab (hasta 1,7%).

La experiencia clínica es limitada en pacientes mayores de 65 años de edad.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Reacciones adversas graves a la infusión de trastuzumab que se han reportado con poca frecuencia incluyen: disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, saturación de oxígeno reducida, anafilaxis, disnea, urticaria y angioedema. La premedicación se puede utilizar para reducir el riesgo de ocurrencia de estos eventos. La mayoría de estos eventos se producen durante o dentro de 2,5 horas a partir del inicio de la primera infusión. Si se produce una reacción a la infusión la perfusión, ésta debe interrumpirse debe disminuirse la velocidad de infusión y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como la meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como la difenhidramina. La mayoría de los pacientes experimentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron otras infusiones de trastuzumab.

Las reacciones graves han sido tratadas con éxito con la terapia de apoyo, tales como oxígeno, beta-agonistas y corticosteroides. En casos raros, estas reacciones se asocian con un curso clínico que culmina en un desenlace fatal. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de una reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab.

También se han reportado mejoría inicial seguida de deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Los fallecimientos ocurrieron en cuestión de horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de los síntomas de infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de aparición tardía y deben ser instruidos para ponerse en contacto con su médico si aparecen estos síntomas.

Eventos pulmonares:

Eventos pulmonares graves han sido reportados con el uso de trastuzumab en la post-comercialización. Estos eventos de vez en cuando han sido mortales. Además, se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, distrés respiratorio, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial, incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas conocidos por estar asociados con ella, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estos eventos pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la perfusión o con un retraso en la aparición. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un riesgo mayor de eventos pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab. Se debe tener precaución para neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Reacciones adversas:

Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

Entre las reacciones adversas más graves y/o comunes reportadas con el uso de trastuzumab a la fecha, son la disfunción cardíaca, las reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular, neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

En esta sección, se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia:

- Muy frecuente ($\geq 1 / 10$),
- Común ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$),
- Poco Común ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$),
- Rara ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$),
- Muy rara ($< 1 / 10.000$),
- No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Se presenta en la siguiente tabla, las reacciones adversas que se han reportado en asociación con el uso de trastuzumab intravenoso solo o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes y en la post-comercialización. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los ensayos clínicos pivotaes.

Tabla. Reacciones adversas notificadas con monoterapia trastuzumab intravenosa o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en Post-comercialización.

Clase de sistema órgano	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	*Neumonía	Común
	Sepsis neutropénica	Común
	Cistitis	Común
	Herpes zoster	Común
	Infección	Común
	Influenza	Común
	Nasofaringitis	Común
	Sinusitis	Común
	Infección de la piel	Común
	Rinitis	Común
	Infección del tracto respiratorio superior	Común

	Infección del tracto urinario	Común
	Erisipela	Común
	Celulitis	Común
	Septicemia	Poco Común
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Progresión Tumor maligno	No conocido
	Progresión neoplasia	No conocida
La sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy Común
	Anemia	Muy Común
	Neutropenia	Muy Común
	Blanca disminución del recuento de glóbulos / leucopenia	Muy Común
	Trombocitopenia	Común
	Hipoprotrombinemia	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Común
	+ Reacción anafiláctica	No conocida
	+ El shock anafiláctico	No conocido
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso / Pérdida de peso	Común
	Anorexia	Común
	Hiperpotasemia	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Común
	Depresión	Común
	Insomnio	Común
	Pensamientos anormales	Común
Trastornos del sistema nervioso	1 Temblor	Muy Común
	Mareo	Muy Común
	Dolor de cabeza	Muy Común
	Neuropatía periférica	Común
	Parestesia	Común
	Hipertonía	Común
	Somnolencia	Común

	Disgeusia	Común
	Ataxia	Común
	Paresia	Rara
	Edema cerebral	No conocida
Trastornos oculares	conjuntivitis	Muy Común
	Aumento del lagrimeo	Muy Común
	Ojo seco	Común
	Papiledema	No conocida
	Hemorragia retinal	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco común
Trastornos cardíacos	¹ Disminuye la presión arterial	Muy Común
	¹ Aumento de la presión arterial	Muy Común
	¹ Latidos del corazón irregulares	Muy Común
	¹ Palpitación	Muy Común
	¹ Aleteo cardíaco	Muy Común
	Fracción de eyección disminuida *	Muy Común
	⁺ Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Común
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Común
	Miocardiopatía	Común
	Derrame pericárdico	Poco común
	Shock cardiogénico	No conocido
	Pericarditis	No conocido
	Bradicardia	No conocida
	Ritmo de galope presente	No conocida
Desorden vascular	Sofocos	Muy común
	⁺¹ Hipotensión	Común
	Vasodilatación	Común
	Sibilancias	Muy Común

Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	+1Disnea	Muy Común
	Tos	Muy Común
	Epistaxis	Muy Común
	Rinorrea	Muy Común
	Asma	Común
	Trastorno pulmonar	Común
	Faringitis	Común
	*Un Derrame pleural	Poco común
	Neumonitis	Raro
	*Fibrosis pulmonar	No conocida
	*Dificultad respiratoria	No conocida
	*Insuficiencia respiratoria	No conocida
	*Infiltración pulmonar	No conocida
	*Edema agudo de pulmón	No conocida
	*Síndrome de dificultad respiratoria aguda	No conocida
	*Broncoespasmo	No conocida
	*Hipoxia	No conocida
	*Disminución de la saturación de oxígeno	No conocida
	Edema laríngeo	No conocida
	Ortopnea	No conocida
	Edema pulmonar	No conocida
Desordenes gastrointestinales	Diarrea	Muy Común
	Vómitos	Muy Común
	Náusea	Muy Común
	Hinchazón de labios	Muy Común
	Dolor abdominal	Muy Común
	Dispepsia	Muy Común
	Estreñimiento	Muy Común
	Pancreatitis	Común
	Hemorroides	Común
	Sequedad en la boca	Común

Trastornos Hepatobiliares	Lesión hepatocelular	Común
	Hepatitis	Común
	Sensibilidad hepática	Común
	Ictericia	Raro
	Insuficiencia hepática	No conocida
Piel y tejido subcutáneo	Eritema	Muy Común
	Erupción	Muy Común
	¹ Hinchazón de la cara	Muy Común
	Alopecia	Muy Común
	Acné	Común
	Piel seca	Común
	Equimosis	Común
	Hiperhidrosis	Común
	Rash Maculopapular	Común
	Alteraciones de las uñas	Común
	Prurito	Común
	Onicoclasia	Común
	Dermatitis	Común
	Urticaria Un	Poco común
	Angioedema	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy Común
	Tensión muscular	Muy Común
	Mialgia	Muy Común
	Artritis	Común
	Dolor de espalda	Común
	Dolor en los huesos	Común
	Espasmos musculares	Común
	Dolor de cuello	Común
	Dolor en las extremidades	Común
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Común
	Glomerulonefritis membranosa	No conocida
	Glomerulonefropatía	No conocida
	Insuficiencia renal	No conocida

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	No conocida
Del aparato reproductor y trastornos mamarios	Inflamación de mama / mastitis	Común
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Muy Común
	Dolor de pecho	Muy Común
	Escalofríos	Muy Común
	fatiga	Muy Común
	Síntomas similares a la gripe	Muy Común
	Reacción relacionada con la perfusión	Muy Común
	Dolor	Muy Común
	Pirexia	Muy Común
	Inflamación de la mucosa	Muy Común
	Edema periférico	Común
	Malestar	Común
	Edema	Común
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Común

*Indica las reacciones adversas que se han reportado en asociación con un desenlace fatal.

¹Indica las reacciones adversas que se reportan en gran parte en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. No están disponibles PORCENTAJES específicos para estos.

*Observado con la terapia combinada seguido de antraciclinas y combinado con taxanos

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Disfunción cardíaca:

La insuficiencia cardíaca congestiva, NYHA II - IV es una reacción adversa frecuente asociada con el uso de trastuzumab y se ha asociado con un desenlace fatal. Los signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope por S3 o fracción de eyección ventricular reducida, se han observado en pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivótales de trastuzumab adyuvante se administra en combinación con quimioterapia, la incidencia de grado 3/4 disfunción cardíaca (específicamente sintomático Insuficiencia Cardíaca Congestiva) fue similar en los pacientes que se les administró quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y en pacientes que se administraron secuencialmente trastuzumab a un taxano (0.3- 0.4%). La tasa fue más alta en los pacientes que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el entorno neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab y régimen de dosis baja de antraciclina es limitada.

Cuando se administró trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca clase NYHA III-IV en el 0,6% de los pacientes en el brazo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. Tras una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA III y IV) después de 1 año de terapia con trastuzumab (análisis combinado de los dos brazos de tratamiento con trastuzumab) fue de 0,89%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 6,35%. La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos FEVI consecutivo valorada $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente para el 70% de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática leve se demostró en 83,1% de los pacientes tratados con trastuzumab. Aproximadamente el 10% de los puntos finales cardíacos se produjo después de la finalización de trastuzumab.

En los ensayos pivótales metastásicos de trastuzumab por vía intravenosa, la incidencia de la disfunción cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se combinó con paclitaxel en comparación con el 1% - 4% para paclitaxel sólo. Para monoterapia, la tasa fue del 6% - 9%. La mayor tasa de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con antraciclina / ciclofosfamida (27%), significativamente mayor que para antraciclina / ciclofosfamida sola (7% - 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue del 2,2% en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con el 0% en los pacientes que recibieron docetaxel solo. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el tratamiento estándar para la ICC.

Reacciones a la perfusión, reacciones tipo alérgico e hipersensibilidad:

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes que son tratados con trastuzumab experimentará algún tipo de reacción relacionada con la perfusión. Sin embargo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión son de niveles moderados en intensidad (sistema de clasificación NCI-CTC) y tienden a ocurrir más temprano en el tratamiento, es decir, durante las infusiones uno, dos y tres y disminuir su frecuencia en las perfusiones posteriores. Las reacciones incluyen escalofríos, fiebre,

disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, erupción cutánea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza. La velocidad de las reacciones relacionadas con la infusión de todos los grados varió entre los estudios en función de la indicación, la metodología de recopilación de datos, y si el trastuzumab se administró simultáneamente con quimioterapia o en monoterapia. Reacciones anafilácticas graves que requieren intervención adicional inmediata pueden ocurrir por lo general durante la primera o segunda infusión de trastuzumab y se han asociado con un desenlace fatal. Las reacciones anafilactoides se han observado en casos aislados.

Hematotoxicidad:

Se produjo neutropenia febril muy comúnmente. Comúnmente se producen reacciones adversas que incluyen anemia, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia. La frecuencia de ocurrencia de hipoprotrombinemia no se conoce. El riesgo de neutropenia puede aumentar ligeramente cuando el trastuzumab se administra con docetaxel después de la terapia con antraciclinas.

Eventos pulmonares:

Reacciones adversas pulmonares graves se producen en asociación con el uso de trastuzumab y se han asociado con un resultado fatal. Estos incluyen, pero no se limitan a, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía, neumonitis, derrame pleural, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Los detalles de las medidas de minimización de riesgos se presentan en la sección de

Advertencias y Precauciones.:

Notificación de sospechas de reacciones adversas

El reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación riesgo / beneficio del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa a través del respectivo sistema de presentación de informes nacionales.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica. De acuerdo con la literatura publicada, no se han observado interacciones clínicamente significativas con la medicación concomitante utilizada en los ensayos clínicos sobre la base de los resultados de un análisis farmacocinético de población (HO407g, O551g, HO649g, y HO648g).

Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

Efecto de Trastuzumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los datos farmacocinéticos de los estudios BO15935 y M77004 en mujeres con positivo HER2 CSM sugieren que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus metabolitos

principales hidroxypaclitaxel 6- α , POH, y doxorubicinol, DOL) no se altera en presencia de trastuzumab (8 mg / kg o / kg dosis de carga IV 4 mg seguidos por 6 mg / kg Q3W o 2 mg / kg Q1WIV, respectivamente). Sin embargo, trastuzumab puede elevar la exposición total del metabolito doxorubicina, (7-desoxi-13-dihidro doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico de la elevación de este metabolito, no está claro. Los datos del estudio JP16003, un estudio de un solo brazo de trastuzumab (4mg / kg IV dosis de carga 4 mg y 2 mg / kg IV semanal) y docetaxel (60 mg / m² IV) en las mujeres japonesas con positivo HER2 CSM, sugieren que la administración concomitante de trastuzumab no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de dosis única de docetaxel. Estudio JP19959 fue un subestudio de BO18255 (TOGA) lleva a cabo en pacientes hombres y mujeres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se utiliza con o sin trastuzumab. Los resultados de este pequeño subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo, 5-FU) de capecitabina, no fue afectada por el uso concurrente de cisplatino o mediante el uso concurrente de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina en sí, mostró concentraciones más altas y una vida media más larga cuando se combina con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no fue afectada por el uso concurrente de capecitabina o mediante el uso concurrente de capecitabina más trastuzumab.

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de trastuzumab

Por comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de la monoterapia con trastuzumab (4 mg / kg de carga / 2 mg / kg Q1W IV) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con HER2 CSM (JP16003 estudio) positivo, no hay evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concurrente de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados de dos estudios de PK Fase II (BO15935 y M77004) y un estudio de fase III (H0648g) en el que los pacientes fueron tratados de forma concomitante con trastuzumab y paclitaxel y dos estudios de fase II en el que trastuzumab se administró como monoterapia (W016229 y MO16982), en mujeres con HER2-positivo CSM indica que las concentraciones séricas mínimas trastuzumab individual y promedio varían dentro y entre los estudios, pero no hay un efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La administración de anastrozol concomitante, no pareció influir en la farmacocinética de trastuzumab.

Dosificación y grupo etario:

Cáncer de mama metastásico:

Esquema de tres veces por semana

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis recomendada de mantenimiento a intervalos de tres semanas es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Esquema semanal:

La dosis de inicio recomendada de trastuzumab es de 4 mg / kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento semanal recomendada de trastuzumab es de 2 mg / kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de carga.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

De acuerdo con la literatura publicada, en los ensayos pivotaes (H0648g, M77001), paclitaxel o docetaxel se administró el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab e inmediatamente después de las dosis posteriores de trastuzumab si la dosis anterior de trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa:

De acuerdo con la literatura publicada, en el ensayo pivotal (BO16216) trastuzumab y anastrozol se administraron desde el día 1. No hubo restricciones en el tiempo relativo de trastuzumab y anastrozol en la administración.

Cáncer de mama precoz:

Esquema de tres veces por semana y semanal

Como un régimen de tres veces por semana la dosis de carga inicial recomendada de trastuzumab es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de trastuzumab a intervalos de tres veces semanales es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Como (dosis de carga inicial de 4 mg / kg seguido de 2 mg / kg cada semana) régimen semanal de forma concomitante con paclitaxel después de la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Cáncer gástrico metastásico:

Esquema de tres veces por semana

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis recomendada de mantenimiento a intervalos de tres semanales es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y el Cáncer gástrico:

Duración del tratamiento:

Los pacientes con CSM o CGM deben ser tratados con trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMT deben ser tratados con trastuzumab durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero; ampliar el tratamiento en CMP mas allá de un año no se recomienda.

Reducción de la dosis:

De acuerdo con la literatura publicada, no se hicieron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar el tratamiento durante los periodos reversibles de mielosupresión quimioterapia – Inducida pero deben ser cuidadosamente monitoreados por las complicaciones de la neutropenia durante este tiempo. Consulte la ficha técnica para paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasa para obtener información sobre la reducción de la dosis o retrasos.

Si la fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) cae ≥ 10 puntos la Fracción de Eyección (FE) desde la línea base y por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más o ha desarrollado insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), la interrupción de trastuzumab se debe considerar seriamente, a menos que se considere que los beneficios para el paciente en concreto superen a los riesgos. Todos estos pacientes deben ser referidos para evaluación por un cardiólogo y para seguimiento.

Dosis perdidas:

Si el paciente olvida tomar una dosis de trastuzumab por una semana o menos, entonces la dosis de mantenimiento habitual (régimen semanal: 2 mg / kg; régimen de tres por semana: 6 mg / kg) debe administrarse lo antes posible. No espere hasta el siguiente ciclo. Dosis de mantenimiento posteriores (régimen semanal: 2 mg / kg; régimen de tres por semana: 6 mg / kg, respectivamente), deben entonces ser dadas de acuerdo con el calendario anterior.

Si el paciente pierde una dosis de trastuzumab por más de una semana, una dosis de recarga de trastuzumab debe administrarse aproximadamente más de 90 minutos (régimen semanal: 4 mg / kg; régimen 3 veces a la semana: 8 mg / kg). Dosis posteriores de mantenimiento trastuzumab (régimen semanal: 2 mg / kg; cada tres semanas régimen de 6 mg / kg, respectivamente) debe volverse a administrar (régimen semanal: todas las semanas; régimen de tres semanales cada 3 semanas) a partir de ese punto.

Poblaciones especiales:

Estudios farmacocinéticos dedicados en personas mayores y personas con insuficiencia renal o hepática no se han llevado a cabo. En un análisis de farmacocinética poblacional, la edad y la insuficiencia renal no mostraron afectar a la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica

Vía de administración: Infusión intravenosa

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 negación de la evaluación farmacológica del producto de la referencia emitida mediante Resolución No. 2016018401. En el sentido presentar los argumentos con el fin de que se revoque dicha resolución y en consecuencia se aprueben los siguientes putos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión agosto 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.

3.8.5. METOPROLOL TARTRATO 100mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19943526
Radicado : 2014156603 – 2015060900 – 2015141531
Fecha : 26/10/2015
Fecha C.R. : 23/08/2016
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A. Jamundí Colombia

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de metoprolol tartrato

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2015038331 conforme a lo siguiente:

- Por medio de Auto No. 2015004252 por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.2.5.
- Mediante radicado No. 2015060900, se presentó respuesta al Auto No. 2015004252, en el sentido de conceptuar la prueba de potencia para el producto de la referencia y la validación de la metodología analítica
- Posteriormente, se emite la Resolución No. 2015038331 con base en el concepto publicado en el Acta No. 14 de 2015 numeral 3.2.6.

Lo anterior para continuar con la aprobación de los estudios farmacocinéticos.

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

el producto de la referencia, ya que el interesado informa que se trata de un método farmacopeico la modificación en el diluyente (se usó ácido tartárico 1% en lugar de ácido clorhídrico 0.1N) es un cambio crítico y obliga al usuario a realizar una validación completa de la metodología analítica.

Adicionalmente, la transferencia en el método se realizó de forma deficiente y los resultados presentados no permiten asegurar que se usó una metodología validada. Con respecto a la idoneidad no hay soporte de evaluación de resolución entre metoprolol y el Oxprenaxol, no se adjunta prueba de linealidad del método (solo adjunta linealidad del sistema), el test del intercepto no cumple y hay evidencia de problemas de recuperación, entre otros.

3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

3.9.01. El 01 de diciembre de 2016, 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 y solicita emitir concepto técnico frente al recurso de reposición al concepto de la solicitud de importación al radicado 2016130492 del 03 de noviembre de 2016 allegado por Aphotec Colombia S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400mg + Ledipasvir tabletas, frascos por 28 tabletas, 3 frascos.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que el médico tratante si considera pertinente para el tratamiento de la paciente el uso del Daclatasvir (tiene Registro sanitario) y Sofosbuvir (medicamento con evaluación farmacológica aprobada por la Comisión revisora por cuanto se demostró la eficacia y seguridad) por lo tanto se cuenta con alternativas para la patología con que cursa la paciente (Hepatitis C crónica genotipo 1B), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica la negación para el uso del producto solicitado en este caso en particular

3.9.02. El 16 de noviembre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016160776 del 11 de noviembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el

interesado debe ampliar la información acerca de los criterios clínicos o paraclínicos con los que se descartó el uso de Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir que incluye medicamento de acción directa e Inhibidores NS5A y tiene como indicación el tratamiento de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis c (VHC) genotipo 1, incluyendo aquellos con cirrosis compensada, además de que tiene registro sanitario. (Para considerar como vital no disponible un medicamento, el Decreto 481/2004 establece que no debe tener sustitutos)

3.9.03. El 15 de noviembre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016160120 del 10 de noviembre de 2016 allegado por Human BioScience S.A.S. Para el producto Daunorrubicina Liposomal 50mg/25mL, 12 viales.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, la sala especializada de medicamentos y productos biológicos considera que el interesado debe ampliar la información sobre:

- Estado funcional del paciente
- La tolerancia al medicamento Daunorrubicina Liposomal previamente autorizada y los resultados objetivos obtenidos con su uso (paraclínicos, mediciones de lesiones)
- Copia de reportes de paraclínicos de seguimiento
- Cuál es el plan de tratamiento (Duración, control con paraclínicos, monitorización de niveles de antraciclinas)

3.9.04. El 18 de octubre de 2016, 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 recurso de reposición mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016099894 del 07 de septiembre de 2016 allegado por BR Pharma International. Para el producto Lomitapide 5 mg cápsula, 3 frascos por 28 cápsulas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada con el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que se trata de una solicitud de continuidad de uso de medicamento con el que el paciente ha mejorado en sus niveles de lípidos, (CT y LDL) y que para la fecha dispone de medicamentos para este mes. Dado el riesgo de morbilidad cardiovascular secundaria a enfermedad aterosclerótica prematura y el balance del equipo de cuidado médico, se considera aprobar el uso del medicamento solicitado. Se requiere que el médico tratante establezca el plan

de monitorización y vigilancia y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.05. El 16 de noviembre de 2016, 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 2016160966 del 11 de noviembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren 125mg. Ataluren 250mg polvo granulado para reconstituir a suspensión oral.

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:

1. Allegar el reporte de evaluación del sistema cardiovascular, pulmonar, neuroconduccion (electromiografía) antes de iniciar este tipo de terapias.
2. Allegar el reporte de niveles de CPK.
3. Describir plan de gestión de riesgos para el seguimiento a la administración del medicamento solicitado teniendo en cuenta que no se han establecido todavía la seguridad ni la eficacia de Traslarna en niños de 5 años.

3.9.06. El 16 de noviembre de 2016, 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 2016160958 del 11 de noviembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren 125mg. Ataluren 250mg polvo granulado para reconstituir a suspensión oral.

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:

1. Allegar el reporte de evaluación del sistema cardiovascular, pulmonar, neuroconduccion (electromiografía) antes de iniciar este tipo de terapias.
2. Allegar el reporte de niveles de CPK.
3. Describir plan de gestión de riesgos para el seguimiento a la administración del medicamento solicitado.

3.9.07. El 18 de octubre de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016146809 del 18 de octubre de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Defibrotide 200 mg, en 2,5mL, concentrado para solución para infusión, 80 viales.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para el manejo del Síndrome de trombosis sinusoidal hepático, 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. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado con un plan de gestión de riesgos que permita detección oportuna e intervención. Se debe realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.08. El 16 de noviembre de 2016, 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 2016160768 del 11 de noviembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren 125mg. Ataluren 250mg polvo granulado para reconstituir a suspensión oral.

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 tolerancia y cuáles fueron los resultados obtenidos con el uso del medicamento autorizado. (Indicadores clínicos, paraclínicos)

3.9.09. El 20 de octubre de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016132337 del 20 de septiembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Inhibidor C1 esterasa 500UI polvo liofilizado, cantidad 48 viales, (CINRYZE).

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de los criterios diagnósticos, actualización de la Historia clínica, reporte de paraclínicos, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente con un plan de gestión de riesgo durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.10. El 20 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016147659 del 19 de octubre de 2016 allegado por Human Bioscience S.A.S. Para el producto Trióxido de Arsénico 10mg/10mL, solución inyectable

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que el medicamento solicitado no se encuentra disponible en el país y fue incluido temporalmente en el listado de medicamentos vitales no disponibles (acta 22 segunda parte numeral 3.12.8.) 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. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado con un plan de gestión de riesgos que permita detección oportuna e intervención. Se debe realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.11. El 20 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016146826 del 18 de octubre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para los

productos Ubiquinol Liposomal concentrado 100mg/mL y Creatina monohidrato 1,5g/15mL.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia e inicio de respuesta favorable 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. Para próxima solicitud debe allegar copia de los estudios con que han diagnosticado la enfermedad. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y presentar los resultados de mediciones objetivas (pruebas de función motora?) de los resultados del tratamiento Integral además de realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.12. El 20 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016146589 del 18 de octubre de 2016 allegado por Medicarte S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tableta.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se disponen de alternativas terapéuticas en el mercado para la patología del paciente: Hepatitis Viral tipo C Crónica Genotipo 4, 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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.13. El 20 de octubre de 2016, 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 Urgencia Clínica, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016134018 del 22 de septiembre de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Pomalidomida 4 mg Cápsula, 1 frasco por 21 cápsulas

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, describiendo terapias utilizadas agotando las alternativas disponibles en el país y adjuntando los paraclínicos donde se demuestra progresión de la enfermedad, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.14. El 20 de octubre de 2016, 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 recurso de reposición mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016121287 del 18 de octubre de 2016 allegado por Selig de Colombia S.A. Para el producto Nanocoloide de Albúmina sérica humana 500 mcg para varios pacientes

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, las Normas farmacológicas, la codificación IUM, el listado de medicamentos vitales no disponibles, el Decreto 677 de 1995 y el Decreto 481/2004 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reitera que el producto nanocoloide de albumina sérica humana por 500 µg no se encuentra incluido en las normas farmacológicas. Para autorizarse para más de un paciente se requiere que se encuentre en el listado de Medicamentos Vitales no disponibles, (debe encontrarse en normas farmacológicas) que no existan alternativas en el mercado, que sea indispensable e irremplazable. Por lo tanto se recomienda negar el producto de la referencia para la importación para más de un paciente

3.9.15. El 15 de noviembre de 2016, 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 2016160085 del 10 de noviembre de 2016 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S. Para el producto BLINATUMOMAB (BLINCYTO 35 MCG/VIAL POLVO LIOFILIZADO)

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que se han utilizado los medicamentos disponibles en el mercado para el manejo de la

Leucemia linfocítica aguda cromosoma Philadelphia negativo, que se encuentra en refractariedad y recaída. Frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico y plan de trasplante de medula ósea, la Sala considera aprobar el uso del medicamento por tratarse de un caso excepcional en donde se han agotado recursos terapéuticos, para lo cual el médico tratante debe establecer la monitorización y vigilancia de acuerdo con el plan de gestión de riesgo frente a los eventos descritos en los estudios con el uso del medicamento que incluyen síndrome de liberación de citoquinas (CRS), alteraciones hematológicas, hepáticas, inmunológicas y toxicidad neurológica. Deben realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.16. El 20 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016146830 del 18 de octubre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Creatina Suspensión Oral 1,5mg/15mL botella, 3 botellas 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, realizada por el médico tratante donde se describa:

- 1. Ampliación de historia clínica donde se describan criterios clínicos, paraclínicos mediante los cuales se descartaron otros trastornos relacionados con la Biogenesis Peroxisomal, precisando a cuál de ellos corresponde la paciente.**
- 2. Se requiere la información de la evidencia científica disponible sobre la eficacia y la seguridad del medicamento solicitado en este caso particular.**
- 3. Cuáles son los parámetros de seguimiento de los resultados para el uso del medicamento solicitado**

3.9.17. El 15 de noviembre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016159740 del 10 de noviembre de 2016 allegado por Medicarte S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tableta.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que la paciente cursa con Hepatitis C Crónica en seguimiento Genotipo 1 Estadio F1 no descompensado, sin criterios absolutos ni relativos para no usar terapias alternativas disponibles en el país para esta patología en este estado. No se cumplen con los requisitos

normativos (Decreto 481 de 2004) para considerar el sofosbuvir un medicamento vital no disponible. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.18. El 20 de octubre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016131302 del 19 de septiembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. / Shire Colombia S.A.S. Para el producto Inhibidor C1 esterasa 500UI polvo liofilizado, cantidad 24 viales.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de los reportes de Complemento C4, C1 inhibidor de esterasa, ensayo funcional y C1 inhibidor de esterasa antígeno además del plan de manejo por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.19. El 20 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016146587 del 18 de octubre de 2016 allegado por Medicarte S.A. Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, 3 frascos por 28 tabletas.

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:

1. Ampliación de historia clínica donde se describan antecedentes personales, familiares, transfusionales, farmacológicos.
2. Allegar reporte de genotipificación ya que describen dos genotipos (1A y 1B).
3. Allegar reporte de carga viral.
4. Allegar reporte de fibroscan.

3.9.20. El 15 de noviembre de 2016, 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 2016160963 del 11 de noviembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren 125mg. Ataluren 250mg polvo granulado para reconstituir a suspensión oral.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se dispone de alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente síndrome de Duchenne, que está confirmado con estudio de genética y se tiene línea base para seguimiento de resultados, 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. Se requiere monitorización con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.21. El 21 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento de la solicitud de importación al radicado 2016105880 del 04 de agosto de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, 3 frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, actualizando la Historia Clínica y allegando copia de reportes actualizados de paraclínicos, evidenciando que el paciente cursa con hepatitis C genotipo 1B, Cirrosis hepática CHILD A MELD 12, y ha agotado los tratamientos disponibles, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.22. El 26 de octubre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016109529 del 10 de agosto de 2016 allegado por Pfizer S.A. Para el producto Palbociclib 125mg cápsulas, frasco por 21 cápsulas, 3 frascos.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y la literatura científica disponible, evidencia el uso de las alternativas disponibles en el mercado

de acuerdo con las guías internacionales para el manejo de pacientes con este tipo de patología, y que el grupo de cuidado médico ha considerado los beneficios y riesgos en el manejo con el producto solicitado, se considera que se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Para la solicitud de continuidad se requiere que se informe de la monitorización permanente de la función hepática, estado cardiovascular y renal durante el uso del producto solicitado, vigilar la adherencia al manejo integral y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.23. El 26 de octubre de 2016, 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 recurso de reposición mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016090371 del 24 de octubre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Tolvaptan 15mg Tabletas, 18 cajas por 10 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que se le han descartado a la paciente los diagnósticos diferenciales relacionados con presencia de quistes en los riñones. Adicionalmente frente al balance riesgo/beneficio del equipo de cuidado médico, la sala considera se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento que incluya seguimiento al tamaño y número de quistes, vigilancia de la función hepática y renal, empoderamiento de la paciente y cuidadores para detectar oportunamente reacciones asociadas al uso del producto (alerta de FDA), vigilar que no existan contraindicaciones dada la dinámica de la enfermedad. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.24. El 26 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016151091 del 25 de octubre de 2016 allegado por Cooperativa EPSIFARMA. Para el producto Lumacaftor 200mg/Ivacaftor 125mg tabletas caja por 28. ORKAMBI

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:

1. Resumen de la evolución clínica, que describa los criterios clínicos, paraclínicos, genéticos con que se confirmó el diagnóstico, la clasificación o estado actual de la enfermedad.
2. Allegar el examen físico actual del paciente.
3. Ampliación de la información sobre antecedentes familiares.
4. Allegar reporte de la genotipificación
5. Ampliar la información sobre la evidencia científica robusta de la eficacia y seguridad del uso del medicamento solicitado en paciente con diagnóstico de fibrosis quística y con la severidad con que cursa el paciente
6. Frente a la mala adherencia al tratamiento como se plantea manejo con este nuevo medicamento?
7. Ampliar datos del balance riesgo/beneficio y sobre la información del consentimiento informado realizado con el paciente y cuidadores con el uso del producto solicitado

3.9.25. El 26 de octubre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016120703 del 21 de octubre de 2016 allegado por Biomedical Pharma Ltda. Para el producto Cidofovir 375mg/5mL, solución inyectable, 4 viales.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, se evidencia paciente con antecedente de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH) con infección viral sin respuesta a manejo con medicamentos disponibles en el país. Frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico, se considera aprobar el uso del medicamento solicitado. Se recomienda monitorización permanente durante uso del Cidofovir y el probenecid para detectar e intervenir oportunamente el manejo de la paciente y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. Se sugiere unificar las cantidades solicitadas para uso del medicamento pero por diferente vía

3.9.26. El 26 de octubre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016125772 del 21 de octubre de 2016 allegado por Biomedical Pharma Ltda. Para el producto Cidofovir 375mg/5mL, solución inyectable, 12 viales.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, se evidencia paciente con antecedente de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH)

con infección viral sin respuesta a manejo con medicamentos disponibles en el país. Frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico, se considera aprobar el uso del medicamento solicitado. Se recomienda monitorización permanente durante uso del Cidofovir y el probenecid para detectar e intervenir oportunamente el manejo de la paciente y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. Se sugiere unificar las cantidades solicitadas para uso del medicamento pero por diferente vía

3.9.27. El 26 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016149544 del 21 de octubre de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib 150mg cápsulas caja por 30 cápsulas, Nintedanib 100mg caja por 30 cápsulas, 3 cajas y 1 caja 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, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se precise:

Ampliación de la información sobre los criterios con que descartaron otras causas conocidas de enfermedad intersticial difusa (por ejemplo exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)

3.9.28. El 16 de noviembre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016159602 del 10 de noviembre de 2016 allegado por Vesalius Pharma S.A.S. Para el producto Cidofovir 375mg/5mL, solución inyectable, 4 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 e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

- Los criterios clínicos y paraclínicos para la realización del diagnóstico de Cistitis Hemorrágica.
- Ampliación de historia clínica en cuanto alternativas farmacológicas utilizadas en el paciente.
- Allegar el estado funcional del paciente en la actualidad.
- Cuál es la evidencia científica que soporta la eficacia y seguridad del uso del Cidofovir en Cistitis hemorrágicas en pacientes postrasplantados?

3.9.29. El 26 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016148391 del 20 de octubre de 2016 allegado por Gestifarma SAS. Para el producto Pirfenidona 200mg tabletas, caja por 30 tabletas 27 cajas 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, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se precise:

1. Ampliación de la información sobre los criterios con que descartaron otras causas conocidas de enfermedad intersticial difusa (por ejemplo exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)
2. Describir los antecedentes personales del paciente y tratamientos recibidos desde diagnóstico (principio activo, concentración, dosis recibida, tiempo de duración).
3. Allegar el plan de monitorización y seguimiento funcional de la paciente para el producto solicitado.
4. En la formula medica se debe corregir la forma farmacéutica del medicamento solicitado ya que no corresponde a la del producto.

3.9.30. El 26 de octubre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016125700 del 08 de septiembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Clofazimine 100mg cápsulas, frasco por 100 cápsulas, 4 frascos.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de fecha de inicio del Clofazimine, adherencia y tolerancia, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado, mantener vigilancia por CERCET y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.31. El 16 de noviembre de 2016, 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 2016160020 del 10 de noviembre de 2016 allegado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A. Para el producto Nivolumab x 100 mg

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información presentada para el uso de Nivolumab en CA urotelial avanzado, que previamente ha recibido terapia con platino no es suficiente, se trata de estudio fase II en la que se tiene un reporte interino con corte marzo de 2016, no hay datos robustos de supervivencia global, además existe una alta tasa de EA serios del 46%. Se requieren otros estudios para establecer la eficacia y seguridad a mayor largo plazo del medicamento, por lo tanto no recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.32. El 26 de octubre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016133642 del 22 de septiembre de 2016 allegado por Medicarte S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tableta, caja por 28 tabletas. SOVALDI®.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, adjuntando reporte al programa nacional de farmacovigilancia la presunta RAM asociada al uso previo de antiviral, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.33. El 26 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016148044 del 20 de octubre de 2016 allegado por Medicarte S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tableta, caja por 28 tabletas. SOVALDI®.

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

1. No se incluye los antecedentes del paciente, estado funcional, dosis y duración del tratamiento previo (Resolución 374/2000 y Resolución 1995/1999)
2. No aportan información de función hepática y copia de paraclínicos recientes (carga viral, genotipo)

3. Los soportes clínicos son poco legibles

Por lo tanto se considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se dé respuesta a estos hallazgos

3.9.34. El 26 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016148387 del 20 de octubre de 2016 allegado por Gestifarma SAS. Para el producto Pirfenidona 200mg 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. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.35. El 26 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016149565 del 21 de octubre de 2016 allegado por Janssen Cilag S.A. Para el producto Daratumumab concentrado para solución para infusión de 400mg/20mL.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para el manejo del Mieloma Múltiple refractario y resistente, 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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.36. El 26 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016149364 del

21 de octubre de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S. Para el producto Cisteamina clorhidrato 0,55% colirio oftálmico, cystadrops frasco por 5 mL.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se dispone de alternativas en el mercado para la patología del paciente, teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio del grupo de médicos especialistas tratantes, 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. Para próxima solicitud de continuidad deben presentar los resultados de concentración de cisteína intraleucocitaria. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.37. El 26 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016116690 del 20 de octubre de 2016 allegado por Biomedical Pharma Ltda. Para el producto Cidofovir 375mg/5mL, solución inyectable, un vial.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no documentar con enviar evidencia científica robusta que el uso del cidofovir sea eficaz y seguro en el tratamiento de los pacientes que cursan con papilomatosis laríngea recurrente (uso intralesional) por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.38. El 26 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento a la solicitud de importación al radicado 2016124088 del 20 de octubre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Clofazimine

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de fecha de inicio del Clofazimine, adherencia y tolerancia, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se

recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado, mantener vigilancia por CERCET y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.39. El 26 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016148390 del 20 de octubre de 2016 allegado por Gestifarma SAS. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tableta, 3 frascos por 28 tabletas.

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

1. No adjuntaron copia de resumen de Historia clínica (Resolución 374/2000) que incluya examen físico, antecedentes, estado funcional, dosis y duración del tratamiento con Interferón y Rivabirina (Resolución 1995/1999)

2. No explican porque no usan alternativas que cuentan con Registro sanitario vigente para pacientes sin tratamiento previo o con falla previa a interferón pegilado + ribavirina y cirrosis CHILD A

Por lo tanto se considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se dé respuesta a estos hallazgos

3.9.40. El 26 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016149365 del 21 de octubre de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S. Para el producto Cisteamina 0,55% colirio oftálmico, 20 unidades.

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 reporte de confirmación diagnóstica de Cistinosis compromiso oftálmico (valoración por oftalmología)**
- **Historia clínica completa (no hay examen físico)**

3.9.41. El 26 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016149284 del 21 de octubre de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Pirfenidona 267mg cápsula. 3 frascos por 270 cápsulas.

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 precise:

1. Ampliación de la información sobre los criterios con que descartaron otras causas conocidas de enfermedad intersticial difusa (por ejemplo exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)
2. Describir los antecedentes personales del paciente (tóxicos, ambientales u ocupacionales) y tratamientos recibidos desde diagnóstico (principio activo, concentración, dosis recibida, tiempo de duración).
3. Allegar el plan de monitorización y seguimiento funcional de la paciente para el producto solicitado.
4. Describir si al paciente se le ha realizado estudio histológico para su patología.
5. Evidencia científica que demuestre seguridad y eficacia de la pirfenidona en el tratamiento de pacientes con capacidad vital forzada menor del 50% y Difusión pulmonar de monóxido de carbono menor de 35%
6. En la formula medica se debe corregir la forma farmacéutica del medicamento solicitado ya que no corresponde a la del producto.

3.9.42. El 28 de octubre de 2016, 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 solicita para Urgencia Clínica emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016150653 del 25 de octubre de 2016 allegado por Human Bioscience S.A.S. Para el producto Daunorrubicina Liposomal 50mg/25mL, 12 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 e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Criterios clínicos, diagnósticos para el no uso de otras terapias disponibles en el mercado (Vinblastina.)
2. Allegar el examen clínico y estado funcional del paciente en la actualidad tiene antecedentes importantes de HTA , Diabetes Mellitus, VIH
3. Allegar copia del reporte de los estudios de inmunohistoquímica
4. Allegar el plan de monitorización para el producto solicitado. (Plan de gestión de riesgo)

3.9.43. El 28 de octubre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016151028 del 25 de octubre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Asfotasa Alfa 40mg/mL presentación 0,45mL y 0,7mL.

CONCEPTO. Revisada la información allegada: Descripción del estudio genético, resultados de avances de paraclínicos, la Historia clínica de la evolución del paciente y la evidencia científica disponible sobre el uso del producto solicitado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar.

1. Criterios con los que descartaron otras enfermedades (Raquitismo nutricional, Osteogénesis imperfecta, Condrodisplasia con defectos en la mineralización ósea, Osteoartritis, osteopenia / osteoporosis, Hipofosfatemia)
2. Ampliar información del estado clínico del paciente (Estado neurológico, escolaridad, estado funcional)
3. Allegar copia de reporte de estudio genético mencionado en la Historia clínica

3.9.44. El 28 de octubre de 2016, 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 recurso de reposición mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016131774 del 20 de septiembre de 2016 allegado por Quirúrgicos Ltda. Para el producto Nanocis 240mcg de sulfuro de renio coloidal y tecnecio (Nanocoloide).

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la información disponible sobre nanocoloides en medicina nuclear, las normas farmacológicas, el listado de medicamentos vitales no disponibles y el Decreto 481/2004 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reitera que el producto NANOCIS 240 (Sulfuro de Renio 150 µg) no se encuentra incluido en las normas farmacológicas (No ha sido solicitada y aprobada la evaluación farmacológica del Nanocoloide de Renio) y ya existe en el listado de medicamentos vitales no disponibles un nanocoloide de albumina sérica humana, para el que los pacientes pueden optar. Por lo tanto reitera la negación del producto de la referencia para la importación para más de un paciente

3.9.45. El 28 de octubre de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico

frente a la solicitud de importación al radicado 2016130492 del 16 de septiembre de 2016 allegado por Aphotec Colombia S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400mg + Ledipasvir tabletas, frascos por 28 tabletas, 3 frascos.

CONCEPTO. Se ha revisado la información disponible y la información allegada encontrando que se trata de paciente con Hepatitis por virus C genotipo 1 A sin cirrosis con falla a la terapia previa con Peginterferon + Rivabirina + Boceprevir para la que no han agotado la posibilidad de usar el medicamento disponible en el mercado (Inhibidor NS5A) asociado al Inhibidores RNA polimerasa que solicitan. Por lo tanto no se autoriza el uso del producto solicitado en este caso en particular

3.9.46. El 28 de octubre de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016126950 del 09 de septiembre de 2016 allegado por BR Pharma International. Para el producto Lomitapide 5 mg cápsulas frasco por 28 cápsulas, 3 frascos.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información sobre tratamientos recibidos, dosis, duración, resultados y plan de seguimiento, manejo con abordaje integral. Frente al balance riesgo beneficio y el análisis realizado por el equipo de cuidado médico se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular y se aprueba el uso del medicamento solicitado. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.47. El 28 de octubre de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016135260 del 26 de septiembre de 2016 allegado por Valentech Pharma Colombia SAS. Para el producto Aganirsen 0,86mg/mL caja de 7 tiras con 10 unidosis, 3 cajas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia el uso previo de las alternativas disponibles en el país, para el manejo ne

vascularización de la córnea. Teniendo en cuenta la condición clínica del paciente que compromete su visión en único ojo, el análisis riesgo beneficio del médico especialista tratante, se considera que aun cuando el medicamento solicitado tiene recientes estudios de eficacia para la indicación de este caso en particular, se autoriza el uso de este medicamento para esta solicitud. El Médico tratante debe tener un plan de gestión de riesgo para la identificación temprana de las posibles reacciones que permitan su intervención oportuna. Para la solicitud de continuidad debe enviar un informe del estado de la paciente posterior al uso del medicamento solicitado y mantener informado al paciente y sus cuidadores. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.48. El 28 de octubre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016152810 del 27 de octubre de 2016 allegado por Audifarma S.A./Shire Colombia SAS Para el producto Inhibidor C1 esterasa 500UI polvo liofilizado para reconstituir, cantidad 48 viales.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (angioedema hereditario), 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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. Para los próximos controles el interesado debe allegar el plan de monitorización y/o seguimiento para el uso del producto solicitado.

3.9.49. El 28 de octubre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016152580 del 27 de octubre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, caja por 28 tabletas, 3 cajas.

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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.50. El 28 de octubre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016152175 del 28 de octubre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Pirfenidona 200mg tabletas, caja por 30 tabletas, 27 cajas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia con el uso del producto solicitado que lleva tres meses de uso después de la autorización previa, 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. Para próxima solicitud se requiere se informen los resultados comparativos que permitan verificar los beneficios obtenidos. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.51. El 28 de octubre de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016130417 del 16 de septiembre de 2016 allegado por Shire Colombia S.A.S/ Audifarma. Para el producto Inhibidor C1 esterasa 500UI polvo liofilizado, cantidad 48 viales, (CINRYZE).

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, allegando la Historia clínica correcta donde se describe la tolerancia y la disminución de los síntomas con el uso del producto solicitado, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los

**lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos
circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos
a Medicamentos**

3.9.52. El 28 de octubre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016151467 del 26 de octubre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren 1000mg. Ataluren 250mg polvo granulado para reconstituir a suspensión oral. Translarna®

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia tolerancia y adecuada respuesta con el uso del medicamento, 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. Se requiere continuar con el seguimiento a las metas terapéuticas, monitorizar su cumplimiento y reportar al INVIMA en solicitudes para continuidad del medicamento (Pendiente prueba de función motora para febrero de 2017). Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.53. El 28 de octubre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016152572 del 27 de octubre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, frascos por 28 tabletas.

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:

1. Allegar copia de reporte de la genotipificación y carga viral
2. Aclarar si el paciente ha recibido tratamientos previos para su hepatitis viral tipo C, especificando medicamento, dosis, duración, resultados
3. Especificar los criterios para descartar terapia disponible (por ejemplo Ombitasvir/paritaprevir/Ritonavir tiene Registro sanitario)

3.9.54. El 08 de Noviembre de 2016, 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 2016156784 del 03 de Noviembre de 2016 allegado por Nutrisav S.A.S. Para el producto Vincristina Liposomal Encapsulada solución inyectable vial x 5 MG / 31 ML.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que el producto no cumple con los requisitos vigentes en el Decreto 481 de 2004 para ser considerado como Medicamento Vital No disponible. No se encuentra en el listado de medicamentos vitales no disponibles, ni en normas farmacológicas, no se trata de un medicamento indispensable e irremplazable para un grupo de pacientes

3.9.55. El 08 de Noviembre de 2016, 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 2016157499 del 04 de Noviembre de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib capsulas por 150 mg y 100 mg.

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 precise:

1. Criterios clínicos, paraclínicos (incluye imágenes), histológicos para la realización del diagnóstico de: FPI
2. Ampliación de historia clínica donde se demuestre que se han descartado otras enfermedades parenquimatosas difusas.
3. Ampliación de los antecedentes personales (EPOC), tóxicos (Cigarrillo), ambientales, ocupacionales, exposicionales (Cemento, tierra) descritos en la historia clínica. ¿Cómo descartaron que la fibrosis pulmonar no fuera secundaria a la exposición por 10 años de cemento y tierra?
4. Describir si al paciente se le ha realizado estudio histológico para su patología.
5. Allegar el plan de monitorización y seguimiento funcional de la paciente para el producto solicitado.

3.9.56. El 09 de Noviembre de 2016, 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 el 04 de Noviembre de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al

radicado 2016138308 del 30 de Noviembre de 2016 allegado por HB Human Bioscience S.A.S Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI / 5mL

CONCEPTO. Revisada la información allegada por el interesado, la información del promedio de solicitudes aprobadas por la comisión revisora de la Asparaginasa pegilada desde el año 2015, el promedio de viales por solicitud y el número de importadores que han tramitado este medicamento, la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos de la Comisión Revisora del Invima, evidencia que la cantidad de 100 unidades es razonable con respecto a los comportamiento de las solicitudes aprobadas. Se recuerda dar cumplimiento a lo estipulado en la Circular DG-100-00022-13 para mantener en debida forma y actualizada, la información y documentación sobre la comercialización y distribución de los medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente que les haya sido autorizada, tales como: listado de pacientes (si es determinado) o los criterios identificadores del grupo de pacientes para los cuáles serán destinados los productos, tales como, ciudad (es) en que se ubicación de los pacientes, institución(es) prestadora(s) de servicios de salud que los atiende, patología común, datos del médico tratante común (si aplica), y demás que pueda ser aportada por el importador, de tal forma que permita realizar una adecuada trazabilidad en caso de ser requerida esta información en el desarrollo de las actividades de vigilancia y control del INVIMA.

3.9.57. El 09 de Noviembre de 2016, 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 el 04 de Noviembre de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016146105 del 14 de Octubre de 2016 allegado por HB Human Bioscience S.A.S Para el producto producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI / 5mL

CONCEPTO. Revisada la información allegada por el interesado, la información del promedio de solicitudes aprobadas por la comisión revisora de la Asparaginasa pegilada desde el año 2015, el promedio de viales por solicitud y el número de importadores que han tramitado este medicamento, la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos de la Comisión Revisora del Invima, evidencia que las cantidades solicitas no son consecuentes con los comportamiento de las solicitudes aprobadas, los cálculos fueron realizados con una sola vía de administración y con estimaciones de los datos de incidencia de Leucemia Linfocítica aguda en el país. Por lo tanto no se considera pertinentes las cantidades solicitadas (6286 inicialmente y ahora 1110 además de otra solicitud por 100 unidades). En vista de que ya cursa una solicitud de 100 no se aprueban cantidades ni de 6286 ni de 1110

3.9.58. El 11 de noviembre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento de la solicitud de importación al radicado 2016158577 del 08 de noviembre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, 3 frascos por 28 tabletas.

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:

- Resultados de Fibroscan
- ¿Cuáles son las contraindicaciones para el uso de interferón pegilado y Ribavirina?

(http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_hepatitis/gpc_hepatitis_c_completa.aspx)

3.9.59. El 11 de Noviembre de 2016, 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 2016158562 del 08 de Noviembre de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S Para el producto Cidofovir 75 MG/ 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:

1. El interesado debe ampliar la información de la evidencia científica disponible que soporte la eficacia y la seguridad del medicamento solicitado en este caso particular.
2. Aclarar si la evidencia contempla el uso de Cidofovir Intralesional adicional a la resección quirúrgica
3. Aclarar si el paciente pertenece algún protocolo de investigación.
4. Formula medica desactualizada aparece 24/10/2015
5. En la carta de solicitud de importación existe un error ya que identifican al paciente con tarjeta de identidad y el numero corresponde a Cedula de Ciudadanía

3.9.60. El 11 de Noviembre de 2016, 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

2016158572 del 08 de Noviembre de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas.

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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.61. El 11 de Noviembre de 2016, 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 2016158553 del 08 de Noviembre de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S Para el producto Pirfenidona, tableta x 200 mg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe complementar la información y allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Ampliación de la información sobre los criterios con que descartaron otras causas conocidas de enfermedad intersticial difusa (por ejemplo exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)
2. Describir los antecedentes tóxicos, ambientales, ocupacionales y exposicionales.
3. Ampliación de historia clínica donde se describa como ha sido evaluada la progresión de la patología
4. Allegar pruebas de función pulmonar complementarias: DLCO.
5. Allegar evidencia científica robusta sobre la seguridad y eficacia de la pirfenidona en pacientes con FPI severa.
6. Allegar el plan de monitorización y seguimiento funcional de la paciente para el producto solicitado
7. Revisar y ajustar la cantidad del medicamento solicitado no corresponde con la Posología prescrita.

3.9.62. El 11 de Noviembre de 2016, 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 2016158583 del 08 de Noviembre de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas.

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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.63. El 11 de Noviembre de 2016, 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 2016160091 del 08 de Noviembre de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S Para el producto Sofosbuvir mg tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que se han utilizado los medicamentos disponibles en el mercado para el manejo de la Leucemia linfocítica aguda cromosoma Philadelphia negativo, que se encuentra en refractariedad y recaída. Frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico, la Sala considera aprobar el uso del medicamento por tratarse de un caso excepcional en donde se han agotado recursos terapéuticos, para lo cual el médico tratante debe establecer la monitorización y vigilancia de acuerdo con el plan de gestión de riesgo frente a los eventos descritos en los estudios con el uso del medicamento que incluyen síndrome de liberación de citoquinas (CRS), alteraciones hematológicas, hepáticas, inmunológicas y toxicidad neurológica. Deben realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.64. El 11 de Noviembre de 2016, 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 Radicación el 09 de Noviembre de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado

2016126942 del 09 de Septiembre de 2016 allegado por BR Pharma International S.A.S Para el producto Lomitapide (Juxtapid) 50 mg capsula.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica en relación al uso de estatinas, adherencia al manejo con nutrición, actividad física, balance riesgo beneficio en menores de 18 años, plan de gestión de riesgo por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.65. El 11 de Noviembre de 2016, 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 Radicación el 09 de Noviembre de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016139709 del 09 de Noviembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Metreleptin Myalept 11.3 mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, describiendo cuales fueron los criterios diagnósticos, además de cómo se realizó la cuantificación de la pérdida del tejido adiposo, allegando el plan multidisciplinario, metas terapéuticas con el medicamento solicitado y evidencia científica robusta que soporta la eficacia y seguridad del medicamento en la patología que cursa la paciente por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.66. El 11 de Noviembre de 2016, 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 recurso de reposición mediante radicación el 10 de Noviembre de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016124813 del

7 de Septiembre de 2016 allegado por Solmedical Servicio Integral Farmacéutico Para el producto Cisteamina 25 mg y 75 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se encuentra que adjuntan nueva información con el recurso de reposición, pero persiste la incertidumbre de la accesibilidad (uso los servicios de salud que le garantiza el Sistema General de Seguridad Social en Salud) de la paciente a las terapias que le son prescritas, luego no se cumplen los criterios de medicamento vital no disponible al no haber demostrado que se usaron las alternativas disponibles, que incluye la identificación e intervención de las barreras de acceso con los interesados (paciente, cuidadores, entidad administradora de plan de beneficios) por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reitera la negación del uso del producto Cisteamina para este caso particular.

3.9.67. El 11 de Noviembre de 2016, 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 2016158558 del 08 de Noviembre de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas.

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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.68. El 11 de Noviembre de 2016, 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 2016159047 del 09 de Noviembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Sofosbuvir (Hepcinat) 400 mg tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se dispone de alternativas en el mercado para el manejo de la Hepatitis C Crónica y la comorbilidad con que cursa el 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.

Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.69. El 15 de noviembre de 2016, 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 2016160960 del 11 de noviembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren 125mg. Ataluren 250mg polvo granulado para reconstituir a suspensión oral.

CONCEPTO. Luego de revisada la documentación allegada se evidencia tolerancia al medicamento autorizado, han aportado pruebas funcionales motoras para considerarlo línea base y para seguimiento, 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 para nuevas solicitudes la información comparativa de los parámetros neurológicos medibles que permitan evaluar objetivamente la mejoría o el mantenimiento clínico. Adicionalmente mantener una monitorización permanente del uso del producto solicitado para la detección oportuna y su respectivo reporte. (Sospechas de eventos adversos asociados al uso del medicamento, en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos)

3.9.70. El 11 de Noviembre de 2016, 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 2016158296 del 08 de Noviembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S para los productos Ribloflavina Vitamina B2 100 mg Capsulas y Coenzima Q 10 50mg Capsula.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

- **Cuál es el diagnóstico de la paciente para la que solicitan la Riboflavina y la Coenzima Q10? Cuáles son los criterios diagnósticos?**

- Evidencia científica robusta sobre uso de Coenzima Q10 en la patología con que cursa la paciente
- Evidencia científica robusta sobre uso de cocteles de cofactores en la patología con que cursa la paciente
- Cuál es el plan de monitorización para verificar resultados?
- Disponen de plan de gestión de riesgos?

3.9.71. El 11 de Noviembre de 2016, 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 2016158566 del 08 de Noviembre de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S Para el producto Anagrelide 0.5 mg Capsula.

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:

1. Describir los criterios y paraclínicos con los cuales se confirmó diagnóstico de trombocitosis esencial
2. Allegar seguimiento de paraclínicos desde el momento del diagnóstico hasta la fecha actual.
3. Ampliación en la historia clínica sobre el Cromosoma Philadelphia
4. Aclarar que paso con la Hidroxiurea + Plaquetoferesis a que hace referencia con que no se mantuvo la respuesta.
5. Allegar evaluación actual del estado cardiovascular de la paciente debido a su antecedente de Síndrome Coronario y los múltiples efectos adversos a nivel del sistema cardiovascular con el uso del producto solicitado.

3.9.72. El 11 de Noviembre de 2016, 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 2016158344 del 08 de Noviembre de 2016 allegado por Quick pharmacy Group S.A.S Para el producto Tolvaptan 15 mg.

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 describan:

1. Los Criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal). .
2. Ajustar la Prescripción médica a lo estipulado en el Decreto 2200/2005. (Correlación de lo prescrito y la patología de la paciente)
3. Describir los resultados del seguimiento del número de quistes y tamaño mediante los cuales han identificado progresión de la enfermedad
4. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado.

3.9.73. El 11 de Noviembre de 2016, 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 2016159048 del 09 de Noviembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Zonisamide 50 mg cápsulas.

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, ya que la allegada es ilegible
- Ampliar la información de cuál es el diagnóstico de la paciente y con qué criterios clínicos y/o para clínicos se realizó este diagnóstico
- Precisar los criterios clínicos y/o paraclínicos con que se descartó el uso de las alternativas terapéuticas como las descritas en la Guía del Ministerio de Salud sobre el Diagnóstico y Tratamiento de Epilepsia (Carbamazepina, clobazam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, valproato sódico o topiramato, lacosamida, Vigabatrin entre otros)
- Aportar la evidencia científica robusta que soporte la eficacia y seguridad del uso del Zonisamide para el manejo de la patología con que cursa la paciente
- Cuál es el plan de riesgo frente a las reacciones adversas e información de seguridad que se ha descrito con el uso del Zonisamide? (Acidosis Metabólica, Ideación suicida entre otras)
- Allegar el reporte de las Reacciones adversas asociadas al uso de Ácido Valproico y de amitriptilina

3.9.74. El 11 de Noviembre de 2016, 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 2016159390 del 09 de Noviembre de 2016 allegado por Valentech Pharma Colombia S.A.S; Para el producto Acido Colico (Orphacol) 50 mg capsula.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (Defecto Congénito de la Síntesis de Ácidos biliares tipo 2), 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. Para las próximas solicitudes el interesado debe allegar el reporte en físico de la confirmación genética del Gen AKR1D1. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento (plan de gestión de riesgos) y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.75. El 11 de Noviembre de 2016, 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 2016159045 del 09 de Noviembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Flecainida 100 mg tableta y Nadolol

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. Se requiere mantener monitorización y reporte inmediato al INVIMA de las reacciones asociadas al uso del medicamento, para los próximos controles el interesado debe allegar los resultados obtenidos en forma explícita con el uso del medicamento. (Criterios clínicos y paraclínicos)

3.9.76. El 11 de Noviembre de 2016, 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 2016159237 del 09 de Noviembre de 2016 allegado por Quick pharmacy Group S.A.S Para el producto Tolvaptan 15 mg.

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 describan:

1. Ampliación de la historia clínica donde alleguen criterios clínicos, paraclínicos e imagenológicos para la realización del diagnóstico de Enfermedad Renal Poliquística dominante.
2. Los Criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal). .
3. Ampliación de antecedentes personales y familiares relacionados con la poliquistosis.
4. Ajustar la Prescripción médica a lo estipulado en el Decreto 2200/2005. (Correlación de lo prescrito y la patología de la paciente
5. Describir los resultados del seguimiento del número de quistes y tamaño mediante los cuales han identificado progresión de la enfermedad
6. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado. (Plan de gestión de riesgo)

3.9.77. El 11 de Noviembre de 2016, 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 2016160093 del 10 de Noviembre de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Defibrotide 200 mg en 2.5 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:

1. Ampliación de historia clínica sobre los criterios paraclínicos que apoyan la realización del diagnóstico del paciente.
2. Ampliación de historia clínica en cuanto a los antecedentes personales, quirúrgicos, farmacológicos, familiares
3. Allegar reporte de paraclínicos donde se evalúe el estado funcional del paciente.
4. Aclarar si el DOV que presenta el paciente es producto de las dosis altas que recibió de Bisulfan, Ciclofosfamida y si es así allegar la información reportada al programa Nacional de Farmacovigilancia mediante el aplicativo, frente a la información de la presentación de un evento adverso asociado al uso de un medicamento.

<http://farmacoweb.invima.gov.co:8282/reportesfv/login/loginUsuario.jsp>

5. Ampliar la información sobre los criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales (Enfermedad del injerto contra el huésped, infecciones hepáticas, sepsis asociada a colestasis, otras causas de Ascitis).
6. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado. (Plan de gestión de riesgo)

7. En la Carta de solicitud del importador se debe corregir el documento de identidad ya que no coincide con el número del documento original
8. En la formula medica se debe corregir la presentación comercial del medicamento ya que no coincide con la del producto solicitado.

3.9.78. El 07 de octubre de 2016, 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 recurso de reposición mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016140021 del 05 de octubre de 2016 allegado por BR Pharma International. Para el producto Lomitapide 5 mg cápsulas.

CONCEPTO. 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:

1. Ampliación de historia clínica donde se describa los resultados del uso del Lomitapide x 5 mg autorizado por el INVIMA con oficio No. 2015001553 y radicado 2015080754
2. Allegar reportes de estudios con que han estudiado al paciente (mutación funcional en el receptor de LDL?)
3. Allegar el reporte de exámenes para evaluación de aterosclerosis
4. Allegar el plan de monitorización de la terapia, metas terapéuticas, detección temprana de las Reacciones adversas

3.9.79. El 21 de octubre de 2016, 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 2016041294 del 18 de octubre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Ubiquinol + creatinina

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia e inicio de respuesta favorable 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. Para próxima solicitud debe allegar copia de los estudios con que han diagnosticado la enfermedad Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y presentar los resultados de mediciones objetivas (pruebas de función motora?) de los resultados del tratamiento Integral además de realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.80. El 26 de octubre de 2016, 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 2016149308 del 21 de octubre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Ubiquinol Liposomal

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:

Consolidado de los medicamentos que recibe el paciente (principio activo, concentración, forma farmacéutica, dosis, duración)

Consolidado de los mecanismos de medición objetiva con que han realizado seguimiento a la corea con que diagnosticaron al paciente

Evidencia bibliográfica que soporte la eficacia y seguridad del uso de Ubiquinol Liposomal para el manejo de la Corea de Huntington

3.9.81. El 28 de octubre de 2016, 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 a la respuesta a requerimiento de la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016133641 del 27 de octubre de 2016 allegado por Medicarte S.A. Para el Producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 3 frascos por 28 tabletas cada uno.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de la Historia clínica donde figuran los antecedentes patológicos, quirúrgicos y exposicionales, control de los paraclínicos post reducción de ciclosporina, copia de reporte de genotipo en paciente pos trasplante con reinfección por virus de la hepatitis C con contraindicaciones para uso de alternativas disponibles, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.82. El 02 de noviembre de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016122601 del 28 de octubre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Inhibidor C1 esterasa 500UI polvo liofilizado, cantidad 48 viales, (CINRYZE).

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. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. Para las solicitudes de continuidad se requiere describir la tolerancia y en forma explícita los resultados del uso del producto autorizado

3.9.83. El 02 de noviembre de 2016, 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 2016128889 del 01 de noviembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto ANAKINRA 100mg

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, aclarando el diagnóstico del paciente (Síndrome autoinflamatorio asociado a trastorno del gen NLPR3), terapias utilizadas con sus resultados, informe molecular, reporte del análisis por toxicología, evaluación oftalmológica, evidencia científica por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado (Plan de gestión de riesgos) y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.84. El 02 de Noviembre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento a la solicitud de importación al radicado 2016136305 del 01 de noviembre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 10 tabletas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no describir en el estudio imagenológico el número y tamaño de quistes por riñón (no disponen de línea base en imagenología para seguimiento), no aportaron la ampliación de antecedentes personales y familiares relacionados con la poliquistosis renal autosómica dominante, no describen los resultados del seguimiento de los quistes mediante los cuales enuncian progresión de la enfermedad además no allegaron el plan de monitorización para el uso del producto solicitado. Por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.85. El 02 de Noviembre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento a la solicitud de importación al radicado 2016136306 del 01 de noviembre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 10 tabletas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no allegar ampliación de antecedentes personales y familiares relacionados con la poliquistosis renal autosómica, ni describir los criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales de la poliquistosis renal autosómica, no disponen de línea base en imagenología que describa el número de quistes y tamaño por riñón, no allegan el plan de monitorización para el uso del producto solicitado (existe alerta de seguridad por reacciones y compromiso hepático), por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.86. El 02 de Noviembre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento a la solicitud de importación al radicado 2016128226 del 01 de noviembre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 10 tabletas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que

el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, describe los criterios mediante los cuales se realizó el diagnóstico de Poliquistosis renal autosómica del adulto, allegan criterios mediante el cual se descartaron los diagnósticos diferenciales, ampliación de antecedentes, ampliación de estudio ecográfico, pruebas hepáticas actualizadas y plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.87. El 02 de Noviembre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento a la solicitud de importación al radicado 2016128224 del 01 de noviembre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 10 tabletas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no allegar los criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales de la poliquistosis renal autosómica, no disponen de línea base en imagenología que describa el número de quistes y tamaño por riñón, no allegan el plan de monitorización para el uso del producto solicitado (existe alerta de seguridad por reacciones y compromiso hepático), por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.88. El 02 de Noviembre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento a la solicitud de importación al radicado 2016136307 del 01 de noviembre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 10 tabletas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información con la que descartaron otras enfermedades que cursan con quistes en riñones, ecografía de línea de base y plan de seguimiento, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda

monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.89. El 02 de noviembre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento de la solicitud de importación al radicado 2016102168 del 28 de octubre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, 3 frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO. Luego de revisada la documentación allegada, la información disponible de los medicamentos disponibles para el manejo de la hepatitis C genotipo 1B, la Guía de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C del Ministerio de Salud y protección Social, se encuentra que el medicamento solicitado no cumple con los criterios para ser considerado un medicamento vital no disponible al existir alternativas terapéuticas, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no aprueba el uso del medicamento solicitado en este caso particular.

3.9.90. El 02 de noviembre de 2016, 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 solicita para Urgencia Clínica emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016154242 del 31 de octubre de 2016 allegado por Human Bioscience S.A.S. Para el producto Daunorrubicina Liposomal 50mg/25mL, 12 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 e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Criterios clínicos y paraclínicos para descartar el uso de otras terapias disponibles en el mercado como: Vinblastina, Doxorubicina liposomal, Dactinomicina.
2. Ampliar la información de los efectos adversos referidos para descartar el uso de las alternativas terapéuticas disponibles en el país allegando evidencia científica robusta que lo justifique
3. Aclarar si el paciente ha recibido alguna terapia farmacológica para su patología.
4. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado

3.9.91. El 02 de Noviembre de 2016, 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 el 04 de Noviembre de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016154099 del 30 de octubre de 2016 allegado por HB Human BioScience S.A.S Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI / 5mL

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia el uso previo de las alternativas disponibles en el país, para el manejo del Linfoma NK/T Tipo Nasal extranodal. Dada la edad de la paciente y el plan de trasplante de medula ósea, se considera que aun cuando el medicamento solicitado no se encuentra aprobado para la indicación de este caso en particular, la literatura indica que el régimen SMILE tiene un alto riesgo de EA importantes, aún la muerte; sin embargo dada la acción de tutela que ordena el uso del medicamento se autoriza el uso de este medicamento para esta solicitud. El Médico tratante debe tener un plan de gestión de riesgo para la identificación temprana de las posibles reacciones que permitan su intervención oportuna. Una vez finalizado los ciclos de tratamiento debe enviar un informe del estado de la paciente posterior al uso del medicamento solicitado. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.92. El 02 de Noviembre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento a la solicitud de importación al radicado 2016155240 del 01 de noviembre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 10 tabletas.

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 describan:

1. Ampliación de la historia clínica donde especifiquen los criterios clínicos y paraclínicos para la realización del diagnóstico de Enfermedad Renal Poliquística dominante (Patología para la que sustentan el medicamento solicitado) y el manejo desde su diagnóstico
2. Los Criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome

de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal).

3. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado.(Gestión del riesgo asociado al uso de este medicamento de acuerdo a información de seguridad)

4. Allegar copia del reporte de estudios imagenológicos donde se describan el número de quistes por riñón, tamaño de los quistes (línea base)

3.9.93. El 02 de Noviembre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente al recurso de reposición a la negación de la solicitud de importación al radicado 2016094853 del 01 de noviembre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 10 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada con el recurso de reposición (carta de médico tratante y copia de la Historia Clínica 21/10/2016), la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos de la Comisión Revisora del Invima, encuentra que no aporta la copia de los resultados de estudio genético, con el que describen se descartarían otras causas de quistes renales, adicionalmente no adjuntan plan de gestión de riesgo frente a la información de seguridad sobre posibles lesiones hepáticas que pueden resultar en necesidad de trasplante de órganos o muerte con el uso del medicamento solicitado, por lo tanto se reitera la negación del uso en este caso en particular. Se recuerda que en la presentación del Recurso reposición, el administrado no tiene otra oportunidad de allegar nueva documentación a la ya obrante en el expediente sobre los puntos aludidos en la resolución de negación y que de conformidad con lo establecido en el Numeral 1 del Artículo 87 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, ha quedado culminado el procedimiento administrativo, motivo por el cual contra el presente acto administrativo no procede recurso alguno.

3.9.94. El 02 de noviembre de 2016, 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 a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016125737 del 27 de octubre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto L Arginina, Amargine

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. Para próximas solicitudes deben allegar la

descripción explícita de los resultados obtenidos con el uso del producto autorizado (niveles de amonio por ejemplo) Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.95. El 01 de noviembre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016152569 del 27 de octubre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología y comorbilidad del paciente (Hepatitis C genotipo 1B + Cirrosis), 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. Para la solicitud de continuidad se debe informar de la tolerancia y de los resultados obtenidos. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.96. El 01 de octubre de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016153023 del 28 de octubre de 2016 allegado por Gestifarma SAS. Para el producto Pirfenidona 200mg tabletas.

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. Para próxima solicitud se requiere análisis de resultados obtenidos con el uso del medicamento. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia –

Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.97. El 01 de noviembre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016155859 del 28 de octubre de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib 150mg cápsulas caja por 30 cápsulas, Nintedanib 100mg caja por 30 cápsulas.

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 precise:

1_Ampliación de la información sobre los criterios con que descartaron otras causas conocidas de enfermedad intersticial difusa (por ejemplo exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales y toxicidad a fármacos)

2_Adjuntar copia de resultado de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) donde figure la firma del radiólogo

3.9.98. El 04 de noviembre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016155365 del 02 de noviembre de 2016 allegado por Genzyme de Colombia Ltda. Para el producto Vandetanib Tabletas 100mg, Caja por 30 tabletas.

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. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado basados en el plan de gestión de riesgos y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.99. El 04 de noviembre de 2016, 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 para su concepto técnico frente a la solicitud de importación con el radicado 2016156086 del 02 de

noviembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Inhibidor C1 esterasa 500UI polvo liofilizado, (CINRYZE).

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.

3.9.100. El 04 de noviembre de 2016, 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 recurso de reposición mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016119512 del 02 de noviembre de 2016 allegado por BR Pharma International. Para el producto Lomitapide 5 mg cápsulas

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica en cuanto a dosis máximas alcanzadas con estatinas resultados, adherencia, respuesta clínica referente a medicamento autorizado en el año anterior, plan de gestión de riesgo por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.101. El 04 de noviembre de 2016, 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 Urgencia Clínica, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016155529 del 02 de noviembre de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Pomalidomida 4 mg Cápsula, frasco por 21 cápsulas

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (mieloma múltiple refractario), 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. Se requiere

monitorización de los resultados con el uso de este medicamento (Implementación de plan de gestión de riesgos) y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.102. El 09 de noviembre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento a la solicitud de importación al radicado 2016116013 del 04 de noviembre de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib 150mg cápsulas caja por 30 cápsulas, Nintedanib 100mg caja por 30 cápsulas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica y allegando evidencia científica robusta sobre los beneficios del uso del Nintedanib en paciente con un severo compromiso de la difusión del monóxido de carbono DLCO (Según Guías ALAT se realiza tratamiento de la FPI cuando la CVF >50% y DLCO >35%), por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.103. El 09 de noviembre de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta los soportes a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para emitir concepto técnico frente a la respuesta a la solicitud de importación al radicado 2016149365 del 04 de noviembre de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S. Para el producto Cisteamina 0,55% colirio oftálmico, 20 unidades.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la Historia clínica y allegando la copia de Valoración por oftalmología que confirma diagnóstico de Cistinosis ocular, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización

permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.104. El 09 de Noviembre de 2016, 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 a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016109270 del 04 de Noviembre de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S Para el producto Anagrelide 0.5 mg Cápsulas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento al allegar ampliación de la Historia clínica, especificando la fecha de inicio de la patología del paciente, tendencia del recuento de plaquetas durante el I semestre de 2016, resultado de aspirado y biopsia, reiteran ausencia de cromosoma Filadelfia, descarte de otras causas de causa de trombocitosis reactiva, valores de ferritina y VCM, por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado su uso. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento, desarrollo de programa de gestión de riesgo y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.105. El 09 de noviembre de 2016, 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 de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016123126 del 04 de enero de 2016 allegado por Selig de Colombia S.A. Para el producto Etifenina

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no aportar soportes para demostrar el desabastecimiento del medicamento que cursa con registro sanitario, por lo anterior al no cumplir con los criterios del Decreto 481 del 2004, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.106. El 08 de noviembre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento a la solicitud de importación al radicado 2016149544 del 04 de noviembre de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib 150mg cápsulas caja por 30 cápsulas, Nintedanib 100mg caja por 30 cápsulas, 3 cajas y 1 caja para paciente específico.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la Historia clínica sobre criterios diagnósticos y de descarte de otras causas de fibrosis pulmonar. Teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio de la junta médica se considera que se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado (plan de gestión de riesgo) y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.107. El 15 de noviembre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016146587 del 11 de noviembre de 2016 allegado por Medicarte S.A. Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, 3 frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la Historia clínica, allegando copia de los reportes de coexistencia de dos subtipos de genotipo y riesgos de interacción medicamentosa con las alternativas disponibles en el país, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.108. El 15 de Noviembre de 2016, 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 a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016116868 del 11 de Noviembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Anagrelide 0.5 mg Cápsulas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la Historia clínica, allegando el reporte de la RAM asociada al uso de la Hidroxiurea al programa nacional de Farmacovigilancia, los reportes de los paraclínicos y dado el balance riesgo/beneficio del equipo de cuidado médico, se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado (riesgo de prolongación de QT, taquicardia ventricular descritos con el uso del medicamento solicitado) y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.109. El 15 de noviembre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta a los requerimientos de la solicitud de importación al radicado 2016148044 del 11 de noviembre de 2016 allegado por Medicarte S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tableta, caja por 28 tabletas. Sovaldi.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, describiendo estado del paciente, allegando paraclínicos actualizados, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.110. El 16 de noviembre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016160475 del 11 de noviembre de 2016 allegado por Sanofi/Genzyme Para el producto Vandetanib 100 mg Tablet

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:

1. Allegar el reporte de Proto-oncogen RET descrito en la Historia Clínica.
2. Allegar los datos del reporte de la información enviada al programa Nacional de farmacovigilancia mediante el aplicativo, frente a la información de la presentación de un evento adverso asociado al uso de un medicamento Sorafenib y la presencia de eventos adversos Síndrome de Mano Pie y Alopecia Parcial.
3. Allegar el plan de monitorización del paciente para el uso del producto solicitado. (Plan de gestión de riesgo)

3.9.111. El 12 de diciembre de 2016 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 2016166140 del 22 de noviembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical SAS para el producto cloruro de potasio 20meq tabletas, frasco por 100 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. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.112. El 25 de Noviembre de 2016, 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 2016163819 del 18 de noviembre de 2016 allegado por Solmedical Servicio Integral Farmacéutico Para el producto Cisteamina 25 mg y 75 mg.

CONCEPTO. Una vez revisados los soportes allegados, la Sala especializada de Medicamentos y productos Biológicos encuentra que:

- No hay información de que mecanismos agotaron para mejorar la adherencia al tratamiento con la Cisteamina disponible en el país: papel de paciente, cuidadores, programa de pacientes que reciben la Cisteamina? (se describen grupos de pacientes muy motivado en los cuales se logró llevar a un 8% los problemas de

adherencia)

- No se describen los signos y síntomas que presenta el paciente para definir la intolerancia (reporte de RAM al programa Nacional de Farmacovigilancia)
- Existe incertidumbre del rol de la EAPB para allegar el producto solicitado como Vital no disponible, si no ha entregado oportunamente el medicamento que dispone de Registro sanitario (como figura en la historia clínica).
- No allegan los niveles de cisteamina intraleucocitaria que muestren estado actual del paciente

Por lo anterior se considera necesario que el interesado de respuesta a los hallazgos mencionados

3.9.113. El 25 de noviembre de 2016 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 2016165499 del 21 de noviembre de 2016 allegado por Cooperativa Epsifarma para el producto Asparaginasa Pegilada 3750UI solución inyectable.

CONCEPTO: Los eventos adversos como el dolor en sitio de venopunción tienen diferentes factores que pueden ser intervenibles. Evento adverso prevenible: Resultado no deseado, no intencional, que se habría evitado mediante el cumplimiento de los estándares del cuidado asistencial disponibles en un momento determinado.

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/Guia-buenas-practicas-seguridad-paciente.pdf>

“La ocurrencia de eventos adversos durante la administración de quimioterapia antineoplásica aplicada por vía sistémica, es la sumatoria de múltiples factores existentes en el proceso desde su prescripción, preparación y administración del citostático” <http://acofaen.org.co/wp-content/uploads/2014/06/Boletin-No.-22-.pdf>

Sobre la “Prueba de sensibilidad” este Test que no tiene evidencia científica robusta que respalde el valor predictivo) Por lo anterior la sala considera que no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

Se recuerda el uso de la plataforma virtual para el reporte de la sospecha de los eventos adversos asociados al uso de medicamentos: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.114. El 01 de diciembre de 2016 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 2016171128 del 29 de noviembre de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S para el producto cisteamina clorhidrato 0,55% colirio oftálmico. 12 unidades

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que no se dispone de alternativas en el mercado para la patología del paciente (Cistinosis ocular), teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio del grupo de médicos especialistas tratantes, 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. Para próxima solicitud de continuidad deben presentar los resultados de concentración de cisteamina intraleucocitaria. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.115. El 01 de diciembre de 2016 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 2016171090 del 29 de noviembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories De Colombia SA para el producto Ataluren 250mg. polvo granulado para reconstituir a suspensión oral

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:

1. Tolerancia con el uso del medicamento autorizado
2. Comparación de los indicadores clínicos y paraclínicos que muestren los beneficios obtenidos
3. Ampliación de historia clínica respecto al aumento de dosis con el producto solicitado.
4. Allegar pruebas de función pulmonar (enunciadas en la Historia Clínica)
5. Incluir en el seguimiento teste de Calidad de vida

3.9.116. El 01 de diciembre de 2016 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 2016171092 del 29 de noviembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia SA para el producto Ataluren 250mg. polvo granulado para reconstituir a suspensión oral

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia, sin embargo existe un retroceso en la prueba funcional (test de caminata de 6 minutos) con una diferencia de 11 metros respecto al último control en junio de 2016 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 estableciendo el riesgo/beneficio del paciente debido a la estabilidad de las pruebas de función pulmonar, estado funcional del paciente, se autoriza el uso del producto en este caso en particular. Para el próximo control debe allegar reporte en físico de los dos estudios de secuenciación del gen para determinar la continuidad del medicamento. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.117. El 06 de diciembre de 2016 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 2016172449 del 01 de diciembre de 2016 allegado por Orphan Drugs Pharmaceutical S.A.S. para el producto Sofosbuvir 400mg

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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.118. El 06 de diciembre de 2016 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 2016172447 del 01 de diciembre de 2016 allegado por Orphan Drugs Pharmaceutical S.A.S. para el producto Sofosbuvir 400mg

CONCEPTO: Revisada la información disponible, 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 describa el examen físico completo, estado funcional del paciente, resultados de carga viral reciente (última reportada, sin copia de resultado, del 24/10/2015), los tratamientos recibidos por el paciente previamente, especificando la dosis, duración y resultado de los mismos, o ampliar la información acerca de los criterios clínicos y paraclínicos y adjuntar evidencia científica robusta que soporte la no utilización de alternativas de medicamentos para la Hepatitis C Genotipo 3 con autorización para su comercialización en el país como: Interferón pegilado o Ribavirina, por ejemplo.

3.9.119. El 06 de diciembre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016155859 del 01 de diciembre de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib 150mg cápsulas caja por 30 cápsulas, Nintedanib 100mg caja por 30 cápsulas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, sobre los criterios con que descartaron otras causas conocidas de enfermedad intersticial difusa, adjuntan copia de resultado de TACAR, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado (Incluye este de calidad de vida para paciente con enfermedad pulmonar crónica) y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.120 El 06 de diciembre de 2016 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 2016148391 del 01 de diciembre de 2016 allegado por Gestifarma SA para el producto Pirfenidona x 200 mg

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica sobre los criterios con que se descartaron otras causas conocidas de enfermedad intersticial difusa, antecedentes personales, farmacológicos, allegan el plan de monitorización y seguimiento funcional del paciente, formula medica corregida, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Para la continuidad se requiere datos de los indicadores de seguimiento de los resultados esperados. (Pruebas de función pulmonar y Test de calidad de vida para paciente con enfermedad pulmonar crónica) Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.121. El 15 de noviembre de 2016, 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 correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016128254 del 13 de septiembre de 2016 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S. para el producto Evolocumab 140 mg/mL. Cantidad 13 autoinyectores solución para inyección subcutánea (Repatha).

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, allegando el reporte de FOREAM, paraclínicos actualizados, describiendo los medicamentos utilizados desagregando dosis, duración, resultados, reacciones, copia de valoraciones nutricionales en el seguimiento de la dislipidemia del paciente, mecanismo de verificación de adherencia a la actividad física ordenada por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado (con el plan de gestión de riesgos) y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos

a Medicamentos

3.9.122. El 15 de noviembre de 2016, 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 correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016118556 del 15 de noviembre 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. para el producto Nintedanib Capsulas 100mg y 150mg, caja por 70 capsulas. 1; 3 cajas.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica sobre los criterios con lo que descartaron LES y otras enfermedades autoinmunes, allegaron pruebas de función pulmonar recientes, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado (plan de gestión de riesgos) y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.123. El 01 de diciembre de 2016 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 2016171415 del 29 de noviembre de 2016 allegado por Medicarte S.A. para el producto Sofosbuvir 400mg Tabletas (Sovaldi®), caja por 28 tabletas

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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.124. El 02 de diciembre de 2016 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 2016172014 del 30 de noviembre de 2016 allegado por Orphan Drugs Pharmaceutical S.A.S. para el producto Sofosbuvir 400mg

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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.125. El 01 de diciembre de 2016, 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 y solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016171118 del 29 de noviembre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. para el producto Sofosbuvir 400 mg. Tabletas. 3 frascos por 28 tabletas.

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:

1. Ampliación de historia clínica donde se describa el examen físico actual del paciente
2. Ampliación de historia clínica sobre alternativas farmacológicas utilizadas para el Virus de Hepatitis C genotipo 1 B.
3. Allegar copia de reporte de carga viral y de paraclínicos en donde se evidencia el estado funcional actual del paciente.

3.9.126. El 16 de noviembre de 2016 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 2016161775 del 15 de noviembre de 2016 allegado por Amgen Biotecnológica SAS para el producto Evolocumab 140mg/mL, solución para inyección subcutánea. 18 autoinyectores.

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:

1. Criterios mediante los cuales se descartaron otras causas de Hipercolesterolemia: Hipotiroidismo, Síndrome Nefrótico, Insuficiencia Renal, Diabetes Mellitus, Consumo de alcohol, Colestasis, Insuficiencia Hepática, Dieta rica en grasa saturada y colesterol, Fármacos: andrógenos, ciclosporina, amiodarona, esteroides, ácido retinoico, entre otros.
2. Describir los medicamentos utilizados para el manejo de la dislipidemia, desagregando dosis, duración, resultados, reacciones
3. Allegar copia de paraclínicos actualizados (función hepática, TSH entre otros)
4. Allegar Copia de las valoraciones nutricionales en el seguimiento de la dislipidemia del paciente
5. Adjuntar mecanismo de verificación adherencia a actividad física ordenada.
6. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado.
7. Allegar reporte de estudios genéticos de la hipercolesterolemia.

3.9.127. El 30 de noviembre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento a la solicitud de importación al radicado 2016148390 del 29 de noviembre de 2016 allegado por Gestifarma SAS. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tableta, 3 frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica donde incluyen examen físico, antecedentes, estado funcional, dosis y duración del tratamiento con interferón y Ribavirina y los criterios para el no uso de alternativas disponibles en el mercado por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.128. El 01 de diciembre de 2016 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 2016151028 del 30 de noviembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. para el producto Asfotasa alfa Solución inyectable 40mg/ml. 72 viales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamento y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no está suficientemente justificado el uso del producto en este caso en particular debido a que el análisis molecular en el Gen ALPL no muestra variante patogénica que confirme el diagnóstico.

3.9.129. El 01 de diciembre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016171125 del 29 de noviembre de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Pirfenidona 200 mg cápsula.

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:

- Tolerancia, indicadores clínicos de mejoría con el producto solicitado.

3.9.130. El 16 de noviembre de 2016, 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 correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016127723 del 11 de noviembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia SA para el producto Ponatinib 45 mg comprimidos, 3 frascos por 30 comprimidos.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, aclarando los criterios clínicos para el diagnóstico y las razones para el no uso de alternativas disponibles en el país. Allegaron copia de estudio que mostró la presencia de la Mutación T3151 en el gen ABL, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado (ver información de seguridad) y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares -

Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.131. El 02 de Diciembre de 2016 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 2016171830 del 30 de noviembre de 2016 allegado por Aristizabal & Jiménez / Pfizer S.A.S. para el producto Palbociclib 125mg capsula. 63 capsulas

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. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.132. El 21 de noviembre de 2016 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 2016162112 del 16 de noviembre de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. para el producto Pomalidomida 4mg tabletas, caja por 1 frasco por 21 tabletas. 3 cajas.

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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.133. El 18 de noviembre de 2016 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 2016163243 del 16 de noviembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical SAS para el producto Sofosbuvir 400mg tabletas, frasco por 28 tabletas. 7 frascos.

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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.134. El 21 de noviembre de 2016 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 2016161934 del 15 de noviembre de 2016 allegado por Valentech Pharma Colombia SAS para el producto Acido Cólico 250 mg. 6 Cajas 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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. Para los próximos controles el interesado debe allegar en forma explícita tolerabilidad, beneficios, clínicos y paraclínicos con el uso del producto solicitado además del plan de monitoreo para el uso del producto solicitado.

3.9.135. El 21 de noviembre de 2016, 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 correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016134668 del 17 de noviembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto Vandetanib 100mg tabletas. Cantidad 37 cajas.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, describiendo el uso del Sorafenib en este paciente, allegando confirmación molecular del Gen RET, EKG y plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado (incluye Test de calidad de vida para paciente con cáncer de tiroides) y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.136. El 21 de noviembre de 2016 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 2016163751 del 17 de noviembre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. para el producto Epinefrina solución inyectable 0.3mg/2mL, EpiPen®.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que el medicamento epinefrina autoinyectable x 0.3 MG cumple con los requisitos para ingresar al listado de medicamentos vitales no disponibles (Se encuentra en Normas farmacológicas, tiene concepto de la asociación colombiana de alergia, asma e inmunología ACAAI, no se encuentra aún comercializado en el país, no se encuentra en investigación clínica y no tiene sustitutos para el uso por el mismo paciente). Por lo tanto se autoriza su uso para más de un paciente para la indicación de tratamiento de emergencia de reacciones alérgicas (Tipo I), incluyendo anafilaxia. Se recuerda que se requiere monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. Adicionalmente se debe dar cumplimiento a la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente “(...) deben cumplir con la finalidad para la cual fue autorizada y dichos productos se encuentran sometidos a la vigilancia y control de las autoridades sanitarias (...)” https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=2982:circular-dg-100-00022-13-autorizacion-de-importacion-de-medicamentos-vitales-no-disponibles-para-mas-de-un-

paciente&catid=317:ciculares&Itemid=2149

3.9.137. El 21 de noviembre de 2016, 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 correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016126638 del 17 de noviembre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. para el producto Sofosbuvir 400 mg. Tabletas. 3 frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica ,describiendo las contraindicaciones para el no uso de las alternativas disponibles en el mercado para la hepatitis C, allegando copia de paraclínicos, genotipificación, carga viral por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.138. El 21 de noviembre de 2016, 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 2016163241 del 17 de noviembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto Ivacaftor 150mg capsulas. 4 frascos por 56 capsulas

CONCEPTO: Revisados los soportes allegados se encuentra que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos ya emitió concepto favorable para mismo paciente y mismo medicamento, pero diferente importadora hace dos meses por cuatro meses. Se requiere aclarar uso de la aprobación dada con el radicado 2016092052

3.9.139. El 21 de noviembre de 2016 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 2016162970 del 17 de noviembre de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia SAS para el producto Cisteamina clorhidrato 0,55% colirio oftálmico. 12 frascos por 5 mililitros.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que no se dispone de alternativas en el mercado para la patología del paciente, teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio del grupo de médicos especialistas tratantes, 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. Para próxima solicitud de continuidad deben presentar los resultados de concentración de cisteamina intraleucocitaria. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.140. El 22 de noviembre de 2016, 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 correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016136603 del 18 de noviembre de 2016 allegado por Astra Zeneca Colombia SAS para el producto Olaparib 50mg cápsulas, frasco por 112 cápsulas, caja por 4 frascos. 6 cajas

CONCEPTO: Una vez evaluada la información disponible y la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que a pesar de que no se ha aprobado la evaluación farmacológica por no disponer de resultados finales de sobrevida global aunque con sobrevida libre de progresión favorable en las pacientes que cursan con carcinoma seroso papilar moderadamente diferenciado de alto grado con invasión linfovascular en ovarios con mutación BRCA 1 y BRCA 2, la Sala considera aprobar el uso del medicamento por tratarse de un caso excepcional en donde se han agotado recursos terapéuticos, para lo cual el médico tratante debe establecer la monitorización y vigilancia de acuerdo con el plan de gestión de riesgo frente a los eventos descritos en los estudios con el uso del medicamento en mención (Trastornos metabólicos y nutricionales, gastrointestinales, hematológicos, respiratorios e Interacciones con otros productos medicinales), contar con el consentimiento informado de la paciente y enviar al Invima un resumen mensual de los resultados obtenidos con el uso del Olaparib . Se recuerda que el medicamento se autoriza como vital no disponible. (No como parte de un programa,

ni de ensayo clínico) Se reitera el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.141. El 21 de noviembre de 2016, 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 correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016140580 del 18 de noviembre de 2016 allegado por BR Pharma International SAS para el producto Lomitapide 10mg capsulas (Juxtapid®), frasco por 28 capsulas. 3 frascos

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, describiendo como ha sido la tolerancia del medicamento, los factores que están afectando el alcance de la meta, descripción de los beneficios clínicos obtenidos, y el reporte de las pruebas de funcionamiento hepático por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.142. El 22 de noviembre de 2016 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 2016164619 del 18 de noviembre de 2016 allegado por HB Human Bioscience SAS para el producto Daunorrubicina Liposomal 2mg/mL, concentrado para solución inyectable. 12 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 e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Criterios clínicos y paraclínicos para el no uso de otras terapias disponibles en el mercado como: Vinblastina, Dactinomicina, Doxorubicina liposomal.
2. Describir los tratamientos utilizados para el manejo de la patología del paciente

(Reportar si ha existido fallo terapéutico)

3. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado.

3.9.143. El 21 de noviembre de 2016, 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 recurso de reposición mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016133578 del 18 de noviembre de 2016 allegado por Sumivitales SA Para el producto solución para preservación de órganos, bolsa por 1000 ML

CONCEPTO: Revisada la información allegada y teniendo en cuenta que las soluciones para preservar órganos son consideradas dispositivos médicos para uso humano de acuerdo a lo estipulado en el decreto 4725 de 2005 (diciembre 26) por el cual se reglamenta el régimen de registros sanitarios, permiso de comercialización y vigilancia sanitaria de los dispositivos médicos para uso humano y que adicionalmente existen soluciones para preservar órganos con registro sanitario de dispositivos vigente y no hay comunicación de desabastecimiento, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reitera la negación de uso del producto como medicamento vital no disponible para este caso particular y se retirará del listado de medicamentos vitales no disponibles el producto solución para preservación de pulmón. Deben presentar sus solicitudes a la Dirección de dispositivos médicos y otras tecnologías, grupo de Registros.

3.9.144. El 22 de noviembre de 2016 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 2016164800 del 18 de noviembre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. para el producto Epinefrina solución inyectable 0.15mg, Epipen junior®

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que el medicamento epinefrina autoinyectable x 0.15 MG cumple con los requisitos para ingresar al listado de medicamentos vitales no disponibles (Se encuentra en Normas farmacológicas, tiene concepto de la asociación colombiana de alergia, asma e inmunología ACAAI, no se encuentra aún comercializado en el país, no se encuentra en investigación clínica y no tiene sustitutos para el uso por el mismo paciente). Por lo tanto se autoriza su uso para más de un paciente para la indicación de tratamiento de emergencia de reacciones alérgicas (Tipo I), incluyendo

anafilaxia. Se recuerda que se requiere monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. Adicionalmente se debe dar cumplimiento a la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente “(...) deben cumplir con la finalidad para la cual fue autorizada y dichos productos se encuentran sometidos a la vigilancia y control de las autoridades sanitarias (...)” https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=2982:circular-dg-100-00022-13-autorizacion-de-importacion-de-medicamentos-vitales-no-disponibles-para-mas-de-un-paciente&catid=317:ciculares&Itemid=2149

3.9.145. El 22 de noviembre de 2016 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 2016164378 del 18 de noviembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto L-arginina solución oral 100mg/ml; L-citrulina 100g. Polvo; fenilbutirato de sodio polvo para reconstituir a solución oral 250mg/mL. - Amargine® / Cityrullin GPH pulver® / Ambutirate®

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:

1. Ampliación de historia donde se describa si la paciente ha recibido algún tipo de terapia farmacológica para su patología ya que el reporte del análisis de la Mutación OTC data del año 2010.
2. Describir como se realizó el dx diferencial con otras entidades que cursan con hiperamonemia y alteración de ácidos orgánicos.
3. Allegar reporte de paraclínicos: medición de ácido láctico, pirúvico, ácido orótico, carnitina total libres entre otros.

3.9.146. El 22 de noviembre de 2016, 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 correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016143831 del 21 de

noviembre de 2016 allegado por BR Pharma International SAS para el producto Lomitapide 10mg. Cápsula, Juxtapid, frasco por 28 capsulas, cantidad 5 frascos.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, allegando los reportes de LDL actualizados, precisan metas terapéuticas, copia del reporte de confirmación genética y formula medica corregida por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.147. El 22 de noviembre de 2016 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 2016165473 del 21 de noviembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto Cidofovir 75mg/mL concentrado para solución para perfusión- Heritage®

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

1. Historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa cómo se ha gestionado por parte de la IPS o EPS para que la paciente obtenga el medicamento 3 indol carbinol teniendo en cuenta que el resumen enviado dice que no se lo han suministrado porque los cuidadores no ha hecho el trámite
2. Precisar cuál es la posible etiología de la papilomatosis laríngea de la menor (¿Se ha descartado transmisión de origen sexual?)
3. Copia del reporte de la Allegar el reporte anatomopatológico donde se confirme el dx de papilomatosis laríngea y la Genotipificación del VPH
4. Copia del protocolo de grupo de manejo de papilomatosis de la IPS donde es manejada la paciente
5. Allegar la evidencia científica robusta que demuestra la eficacia y seguridad de la Resección quirúrgica y el uso del medicamento Cidofovir Intralesional en el manejo de la papilomatosis laríngea recurrente

6. Aclarar si la paciente se encuentra incluido en algún protocolo de investigación

3.9.148. El 22 de noviembre de 2016, 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 correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016145834 del 21 de noviembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto Pembrolizumab 50mg polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable. 12 viales

CONCEPTO: Revisada la información allegada se encuentra que no se ha agotado el uso de medicamento disponible para la terapia del cáncer de Pulmón de célula pequeña (Topotecán no ha sido declarado en desabastecimiento) y la indicación para la que solicitan el medicamento Pembrolizumab se encuentra en estudio de investigación, razón por la que actualmente no cumple con los criterios del Decreto 481 del 2004 para ser considerado como un vital no disponible. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.149. El 21 de noviembre de 2016, 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 correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016142051 del 21 de noviembre de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim s.a. para el producto Nintedanib 100mg y 150mg capsulas, caja por 70 capsulas. 1 y 3 cajas

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica sobre antecedentes exposicionales, allegando pruebas de función pulmonar actualizadas, disponiendo de línea base para seguimiento, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado (plan de gestión de riesgos) y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.150. El 23 de noviembre de 2016 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 2016164725 del 18 de noviembre de 2016 allegado por Valentech para el producto Aganirsen 0.86 mg/mL gotas oftálmica. 3 cajas por siete tiras de 10 unidosos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la información de la evidencia científica disponible sobre la eficacia y la seguridad del medicamento solicitado para el manejo de la neo vascularización de la córnea.

3.9.151. El 23 de noviembre de 2016 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 2016165446 del 21 de noviembre de 2016 allegado por Gestifarma SA para el producto Sofosbuvir 400 mg. 3 frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que el paciente cursa con Cirrosis del injerto hepático (Biopsia de octubre de 2016) por recurrencia severa de su HVC, CHILD C (11p), recaída de infección por HVC en el injerto genotipo 1b con antecedente de trasplante ortotópico de hígado TOH 2010 por cirrosis de origen enólico, con plan de retrasplante, que en este momento tiene contraindicado el uso de las alternativas disponibles en el país, por lo tanto se considera que se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda vigilancia de la adherencia al tratamiento y manejo integral manteniendo monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.152. El 24 de noviembre de 2016 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 2016166141 del 22 de noviembre de 2016 allegado por Global Service

Pharmaceutical SAS para el producto cloruro de potasio 20meq tabletas, frasco por 100 tabletas. 17 frascos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que no adjuntan la copia del resumen de Historia clínica (Resolución 3374/2000) por lo tanto se considera que el interesado debe allegar:

1. Historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa la tolerancia y resultados obtenidos con el uso del medicamento previamente autorizado (indicadores clínicos y paraclínicos)
2. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado.

3.9.153. El 24 de noviembre de 2016 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 2016167455 del 23 de noviembre de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia SAS para el producto colirio oftálmico en solución 0,55% clorhidrato de cisteamina. 20 frascos.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que no se dispone de alternativas en el mercado para la patología del paciente, teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio del grupo de médicos especialistas tratantes, 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. Para próxima solicitud de continuidad deben presentar los resultados de concentración de cisteamina intraleucocitaria. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.154. El 24 de noviembre de 2016 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 2016166486 del 22 de noviembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. para el producto Asfotasa alfa Solución inyectable 40mg/ml. 72 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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento (incluye test de calidad de vida, metas terapéuticas) y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.155. El 24 de noviembre de 2016, 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 correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016134019 del 22 de noviembre de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. para el producto Pomalidomida 4mg CAPSULAS, caja por 21 capsulas. 2 cajas

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se han utilizado las alternativas en el mercado. Para la continuidad debe aportar la información del desarrollo del plan de monitorización del paciente con el uso del medicamento solicitado, que permita identificar e intervenir oportunamente los riesgos asociados al uso del medicamento solicitado, por lo tanto se aprueba el uso del medicamento en este caso en particular. Se debe realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.156. El 24 de noviembre de 2016, 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 correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016123978 del 23 de noviembre de 2016 allegado por Strenuus Marketing SAS para el producto Sofosbuvir 400mg tabletas, frasco por 28 tabletas. 6 frascos

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento pues entregan documentación que hacen referencia a un producto que no es el solicitado, los soportes corresponden con los de otra paciente, no es la historia clínica del médico especialista tratante que originalmente solicito el medicamento, no soportaron las diferencias y beneficios en calidad y sobrevida de los pacientes con el uso de las alternativas terapéuticas comparadas con el medicamento requerido (uso en pacientes que cursan con hipocalcemia en hipoparatiroidismo, con las restricciones de seguridad de riesgo de osteosarcoma) por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.159. El 24 de noviembre de 2016 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 2016166570 del 22 de noviembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories De Colombia S.A. para el producto Ponatinib 45mg. tableta – Iclusig®, frasco por 30 tabletas

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:

1. Ampliación de historia clínica donde se describan los criterios para establecer la refractariedad a las terapias previamente utilizadas.
2. Criterios clínicos y diagnósticos para el no uso de Bosutinib terapia disponible en Colombia para pacientes con esta patología en quienes ha fracasado el tratamiento con Imatinib, dasatinib, e Imatinib.
2. Allegar copia de reporte de pruebas citogenéticas (Mutación C944T).

3.9.160. El 24 de noviembre de 2016 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 2016166144 del 22 de noviembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto Cloruro de potasio 20meq. tableta, Klor- con, frasco por 100 tabletas

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del Cloruro de potasio para el manejo del paciente que cursa con Síndrome de Gitelman, 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. Se recuerda realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.161. El 24 de noviembre de 2016 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 correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016139179 del 23 de noviembre de 2016allegado por Janssen Cilag S.A. para el producto Daratumumab 400 mg. 28 viales.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica y aclarando información sobre los esquemas de tratamientos recibidos por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.162. El 23 de noviembre de 2016 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 recurso de reposición mediante Correspondencia y solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016094851 del 23 de noviembre allegado por Strenuus Marketing para el producto Tolvaptan 15 mg. 18 cajas por 10 Tabletas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, se encuentra que las imágenes describen el tamaño de lesión Calcificada en el riñón derecho, pero no sobre número y tamaño de quistes. Hay incongruencia entre la información de la Historia clínica del 08/07/2016 (donde se describe en forma explícita que no hay antecedentes familiares de la enfermedad) y la información registrada en la carta presentada como del médico tratante donde entre los antecedentes figuran un padre y un hermano (?). No adjuntan copia de prueba genética con la cual

describen se descartan otras causas de enfermedades con quistes en riñón. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reitera la negación del uso del Tolvaptan en este caso en particular

3.9.163. El 23 de noviembre de 2016 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 recurso de reposición mediante Correspondencia y solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016116690 del 23 de noviembre de 2016 allegado por Biomedical Pharma Ltda. para el producto Cidofovir 75 mg. solución inyectable. Un vial

CONCEPTO: Se ha revisado la documentación allegada: copia de estudio descriptivo “Descripción de características socio demográficas clínicas y desenlaces terapéuticos en pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente en 3 centros hospitalarios de Bogotá”, donde se evidencia que en el corte realizado no se produjo ningún desenlace fatal por la enfermedad, caracterizada por ser impredecible y que dentro de las conclusiones se encontró que a luz de los conocimientos actuales no existe el tratamiento ideal para la papilomatosis laríngea recurrente. Se realizó una revisión técnica de la literatura científica disponible, encontrando que no hay evidencia que soporte que el uso del Cidofovir sea eficaz y seguro en el tratamiento de los pacientes que cursan con papilomatosis laríngea recurrente (uso intralesional) ni hay beneficios significativos relacionados con la severidad de la infección ni de la calidad de vida general, por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso y ratifica la negación.

3.9.164. El 25 de noviembre de 2016 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 2016166573 del 22 de noviembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia SA para el producto Ponatinib 15 mg tabletas. 270 tabletas

CONCEPTO: Revisada la información allegada la sala especializada de medicamentos y productos biológicos considera que se requiere:

- Ampliar información de los estudios clínicos que soportan la eficacia y seguridad del Ponatinib en el manejo de Leucemia Mieloide Crónica Refractaria.

- **Allegar el resultado del clinical support 16373-1532**
- **Copia de la valoración por médico especialista en genética**

3.9.165. El 30 de Noviembre de 2016, 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 2016169493 del 25 de noviembre de 2016 allegado por Quality Soluciones Integrales S.A.S Para el producto Nitisinone x 4 mg/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:

1. Criterios clínicos, paraclínicos, moleculares para la realización del diagnóstico.
2. Allegar copia de pruebas citogenéticas realizadas.
3. Allegar el plan de gestión de riesgo con el uso del producto solicitado
4. Ampliación de historia clínica en cuanto a los beneficios esperados con la terapia teniendo en cuenta el estado avanzado de la patología.

3.9.166. El 25 de noviembre de 2016 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 2016166485 del 22 de noviembre de 2016 allegado por Audifarma SA para el producto L-arginina solución oral 100mg/ml; L-Citrulina 100g. Polvo; fenilbutirato de sodio polvo para reconstituir a solución oral 250mg/ml. 30;

CONCEPTO: Revisada la información disponible, 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 describa:

1. La tolerancia de los medicamentos autorizados
2. Los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso de los medicamentos solicitados
3. Ampliación del examen físico (Neurológico, estado funcional)
4. Cuáles son las metas terapéuticas? (Parámetros clínicos y paraclínicos de seguimiento)

3.9.167. El 25 de noviembre de 2016 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 2016146080 del 24 de noviembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories De Colombia SA para el producto Ataluren 250mg. polvo granulado para reconstituir a suspensión oral, Translarna , caja por 30 sachet, cantidad 12 cajas.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica describiendo los resultados obtenidos con el producto autorizado, allegan copia de evaluación de la función motora y plan de monitorización del paciente por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.168. El 25 de noviembre de 2016 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 2016168408 del 24 de noviembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia SA para el producto Ataluren 125 mg y 250 mg

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia tolerancia y descripción de disminución de la progresión de la enfermedad con el uso del producto solicitado para el manejo de la patología del paciente (Distrofia de Duchenne con mutación de codón de parada) adicionalmente el grupo de cuidado médico considera que los beneficios obtenidos superan los riesgos, decidiendo continuar con ataluren. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado por los efectos descritos en los estudios de investigación: cardiovasculares, dermatológicos, endocrino y metabólicos, gastrointestinales, musculoesqueléticos, neurológicos, respiratorios y renales. El uso de este medicamento requiere manejo integral (manejo multidisciplinario). Para solicitud de continuidad se requiere datos objetivos (clínicos y paraclínicos) de los resultados obtenidos. Se reitera realizar el reporte de la sospecha de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los

lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.169. El 28 de noviembre de 2016 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 2016168510 del 24 de noviembre de 2016 allegado por HB Human Bioscience SAS para el producto Daunorubicina liposomal 2mg/ml concentrado para solución para perfusión. 12 viales

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la sala especializada de medicamentos y productos biológicos considera que el interesado debe ampliar la información sobre:

- Estado funcional del paciente
- La tolerancia al medicamento Daunorubicina Liposomal previamente autorizada y los resultados objetivos obtenidos con su uso (paraclínicos, mediciones de lesiones)
- Copia de reportes de paraclínicos de seguimiento
- Cuál es el plan de tratamiento (Duración, control con paraclínicos, monitorización de niveles de antraciclinas)

3.9.170. El 24 de noviembre de 2016, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016146084 del 24 de noviembre de 2016 allegado por Genzyme de Colombia Ltda. Para el producto Vandetanib Tabletas 100mg, Caja por 30 tabletas, 37 cajas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando y actualizando la historia clínica, allegando el reporte anatomopatológico, diagnóstico molecular mutación del gen RET, el plan de gestión de riesgo por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.171. El 09 de noviembre de 2016, 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 2016157310 del 04 de noviembre de 2016 allegado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A. Para el producto Nivolumab x 100 mg

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (adenocarcinoma de pulmón de células no pequeñas sin mutaciones) 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 en calidad de medicamento vital no disponible. Se recomienda monitorización permanente con el plan propuesto de seguimiento durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. Se aclara que la autorización es como vital no disponible, no para programas ni ensayos clínicos.

3.9.172. El 29 de noviembre de 2016 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 2016169151 del 25 de noviembre de 2016 allegado por Uno Healthcare SAS para el producto Bitartrato de Cisteamina 75mg capsulas., frasco por 250 capsulas. 5 frascos

CONCEPTO: Un vez revisados los soportes allegados, la Sala especializada de Medicamentos y productos Biológicos encuentra que:

- No hay información de que mecanismos agotaron para mejorar la adherencia al tratamiento con la Cisteamina disponible en el país (papel de paciente, cuidadores, programa de pacientes que reciben la Cisteamina?)
- No se allega la información del reporte obligatorio de la RAM referida al programa Nacional de Farmacovigilancia)
- No allegan los niveles de cisteamina intraleucocitaria que muestren estado actual del paciente

Por lo anterior se considera necesario que el interesado de respuesta a los hallazgos mencionados

3.9.173. El 29 de noviembre de 2016 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correspondencia y solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016124255 del 25 de noviembre de 2016 allegado por Vesalius Pharma SAS para el producto Rufinamida 200mg tabletas, frasco por 120 tabletas. 3 frascos

CONCEPTO: Una vez evaluada la información disponible y la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que se han agotado las alternativas terapéuticas disponibles y adicionalmente el equipo de cuidado médico ha sopesado el balance riesgo y beneficio de uso de la Rufinamida en el manejo de la patología con que cursa el paciente. La valoración por genética se encuentra en desarrollo de descarte de otras causas, por lo tanto se considera que se aprueba el uso de medicamento solicitado, para lo cual el médico tratante debe establecer la monitorización y vigilancia de acuerdo con el plan de gestión de riesgo frente a los eventos descritos en los estudios con el uso del medicamento en mención (Reacciones en el sistema nervioso central (mareos, somnolencia, ataxia y trastornos de la marcha, síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos grave incluyendo DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, linfadenopatía, anomalías en las pruebas de la función hepática, hematuria, acortamiento del intervalo QTc proporcional a la concentración, revisar problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa y valoración por riesgo de ideación suicida) se debe contar con el consentimiento informado y enviar al Invima un resumen mensual de los resultados obtenidos con el uso de la Rufinamida y la valoración genética con resultados de paraclínicos solicitados. Se recuerda que el medicamento se autoriza como vital no disponible. (no como parte de un programa, ni de ensayo clínico) Se reitera el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.174. El 01 de noviembre de 2016, 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 Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016153355 del 28 de octubre de 2016 allegado por Shire Colombia S.A.S. Para el producto Inhibidor C1 esterasa 500UI polvo liofilizado, (CINRYZE).

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar

1. Ampliar la información relacionada con el inicio del tratamiento con el inhibidor de C1 esterasa (la carta de solicitud describe que se trata de una continuidad) dosis y resultados obtenidos
2. Ampliar la información la evidencia científica que demuestre la eficacia y seguridad del Inhibidor C1 esterasa para manejo de las crisis del angioedema hereditario y la profilaxis en población pediátrica
3. Cuál es el plan de gestión de riesgos para el manejo de la paciente pediátrica con el medicamento solicitado

3.9.175. El 11 de Noviembre de 2016, 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 2016157952 del 09 de Noviembre de 2016 allegado por Gestifarma S.A. Para el producto Sofosbuvir (Hepcinat) 400 mg tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no utilizaron la autorización 2015001471 de septiembre de 2015 para el uso de antiviral y que actualmente estaría contraindicado por las condiciones clínicas de la paciente, por lo tanto se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para el manejo de la Hepatitis C Crónica, trasplante hepático y cirrosis descompensada, 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, pero se requiere un informe final de seguimiento a los resultados del uso del medicamento solicitado que incluya la monitorización del paciente (plan de gestión de riesgos) y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.176. El 29 de noviembre de 2016 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 2016169588 del 25 de noviembre de 2016 allegado por Aristizabal & Jimenez / Pfizer S.A.S. para el producto Palbociclib 125mg capsula. 63 capsulas

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:

1. Ampliación de la historia clínica donde se describa como ha sido la progresión de la patología, antecedentes personales, familiares.
2. Ampliar la información de los protocolos de manejo que ha recibido la paciente (nombres de medicamentos, dosis, duración de tratamiento, reacciones, resultados)
3. Consolidar y ampliar la información de las alternativas terapéuticas disponibles usadas y las descartadas.
4. Ampliar la información del estado funcional de la paciente y progresión de la enfermedad.
5. Allegar reporte histopatológico
6. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado

3.9.177. El 29 de noviembre de 2016 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 2016169022 del 25 de noviembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Sofosbuvir 400mg. tableta. 84 tabletas

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:

1. Allegar copia del reporte de genotipificación y carga viral.
2. Allegar la información reportada al programa Nacional de farmacovigilancia mediante FOREAM o el aplicativo, frente a la información de la presentación de un evento adverso asociado al uso de un medicamento en este caso Ascitis, Varices, Peritonitis Primaria al utilizar Viekira Pak.

3.9.178. El 30 de noviembre de 2016 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 2016170180 del 28 de noviembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. para el producto Sofosbuvir 400mg tabletas, frasco por 28 tabletas. 3 frascos.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que no se disponen de alternativas terapéuticas 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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.179. El 29 de noviembre de 2016 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 2016170173 del 28 de noviembre de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia SAS para el producto Clorhidrato de cisteamina 0,55%, colirio oftálmico en solución. 20 unidades

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia tolerancia y manejo integral de la Cistinosis Ocular, patología para la que no se dispone de alternativas en el mercado. Teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio del grupo de médicos especialistas tratantes, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.180. El 29 de noviembre de 2016 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 2016169152 del 25 de noviembre de 2016 allegado por Uno Healthcare S.A.S. para el producto Cisteamina Bitartrato 25mg. Cápsula; cisteamina bitartrato 75mg. Cápsula 720; 3600 cápsulas

CONCEPTO: Un vez revisados los soportes allegados, la Sala especializada de Medicamentos y productos Biológicos encuentra que:

- No hay información de que mecanismos agotaron para mejorar la adherencia al tratamiento con la Cisteamina disponible en el país (papel de paciente, cuidadores, programa de pacientes que reciben la Cisteamina?)
- No se describen los signos y síntomas que presenta el paciente para definir la

Por lo anterior se considera necesario que el interesado de respuesta a los hallazgos mencionados

3.9.181. El 30 de noviembre de 2016 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 2016170174 del 28 de noviembre de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S para el producto cisteamina clorhidrato 0,55% colirio oftálmico. 12 unidades

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que no se dispone de alternativas en el mercado para la patología del paciente (Cistinosis ocular), teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio del grupo de médicos especialistas tratantes, 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. Para próxima solicitud de continuidad deben presentar los resultados de concentración de cisteamina intraleucocitaria. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado (incluye los mecanismos mediante los cuales se garantizara la adherencia al tratamiento solicitado teniendo en cuenta los antecedentes del paciente donde este habría sido suministrado de forma irregular) y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.182. El 30 de noviembre de 2016 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 2016170470 del 28 de noviembre de 2016 allegado por Genzyme de Colombia Ltda. Para el producto Vandetanib 100mg. tableta. 37 cajas

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:

1. Allegar el reporte de protoncogen-RET solicitado desde el mes de diciembre por la Genetista Clara Ines Vargas Castellano.
2. Allegar el plan de monitorización del paciente para el uso del producto solicitado. (plan de gestión de riesgo)

3.9.183. El 30 de noviembre de 2016 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 2016170140 del 25 de noviembre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group para el producto Tolvaptan 15mg. Tableta. 18 cajas por 10 tabletas.

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 describan:

1. Ampliación de la historia clínica donde alleguen los soportes clínicos, paraclínicos (reporte del estudio genético, ya que no hay evidencia de copia de Historia clínica de familia que curse con esta misma patología) e imagenológicos con que confirman el diagnóstico de Enfermedad Renal Poliquística dominante.
2. Copia de los soportes clínicos y paraclínicos mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciocdigital, Espongiosis renal). .
3. Copia de los reportes con que se evalúan los quistes renales, donde se describan los resultados del seguimiento del número de quistes y tamaño mediante los cuales han identificado la progresión de la enfermedad
4. Allegar el plan de monitorización (Gestión del riesgo) para el uso del producto solicitado.
5. Ajustar la Prescripción médica a lo estipulado en el Decreto 2200/2005. (correlación de lo prescrito y la patología de la paciente)

3.9.184. El 01 de noviembre de 2016, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016153655 del 28 de octubre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Sofosbuvir 400 mg tableta.

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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.185. El 15 de noviembre de 2016, 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 recurso de reposición mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016112542 del 11 de noviembre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A Para el producto Tolvaptan 15mg Tabletas, 18 cajas por 10 tabletas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no allegar los soportes mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales de la poliquistosis renal autosómica (describe prueba genética que no aportaron), no allegan copia de consentimiento informado para el uso del producto solicitado (existe alerta de seguridad por reacciones y compromiso hepático severo), por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.186. El 16 de noviembre de 2016, 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 2016160955 del 11 de noviembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren 125mg. Ataluren 250mg polvo granulado para reconstituir a suspensión oral.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no hay alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (Distrofia de Duchenne con mutación de codón de parada) al que el grupo de cuidado médico realiza análisis balance riesgo, beneficio prescribiendo ataluren por el compromiso con que cursa. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado por sus efectos cardiovasculares,

dermatológicos, endocrino y metabólicos, gastrointestinales, musculoesqueléticos, neurológicos, respiratorios y renales. El uso de este medicamento incluye manejo integral (multidisciplinario). Para solicitud de continuidad se requiere datos objetivos (clínicos y paraclínicos) de los resultados obtenidos. Se reitera realizar el reporte de la sospecha de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.187. El 06 de diciembre de 2016 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 2016171905 del 30 de noviembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. para el producto L-Citrulina 100g.

CONCEPTO: Revisada la información disponible, 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 describa el examen físico completo, el estado funcional del paciente y se aclare si ha recibido el medicamento solicitado en los últimos seis meses, el cual fue autorizado previamente con el radicado 2016060092, la tolerabilidad y los hallazgos objetivos clínicos y paraclínicos de los beneficios obtenidos por el paciente con su uso que justifiquen la continuidad del mismo. Corregir el nombre del paciente en la solicitud de autorización de importación, y describir el nombre, número de identificación del paciente y la indicación en la fórmula médica, ya que en la que allegan no se encuentra.

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1. RADICADO 16115012

Fecha : 13/01/2011

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre la necesidad de tener un estudio previo por parte de la Sala para los trámites relacionados con los medicamentos biológicos y

biotecnológicos como son solicitudes de: productos nuevos, renovaciones y modificaciones; teniendo en cuentas las siguientes consideraciones y diferencias sustanciales que existen entre los medicamentos biológicos y biotecnológicos, y los medicamentos obtenidos por síntesis química, así:

Medicamentos biológicos	Medicamentos de síntesis química
Derivados de organismos vivos	Derivados de sustancias químicas
Relativamente de gran tamaño	Relativamente de pequeño tamaño
Altamente variables	Poco variables
Las agencias regulatorias deben tener una alta vigilancia en los procesos de producción	Las agencias regulatorias deben tener una alta vigilancia en el producto terminado

En el caso de renovaciones de los medicamentos biológicos y biotecnológicos se solicita que la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emita un concepto previo a la renovación del registro sanitario con el fin de evaluar si el proceso de elaboración se ha mantenido en comparación con el que originalmente fue solicitado ante dicha Sala y si adicionalmente no se han emitido alertas acerca de la seguridad del medicamento.

Del mismo modo, se solicita emitir un concepto en el caso de las modificaciones de los procesos de fabricación de medicamentos biológicos y biotecnológicos, entre otros, lo anterior, de acuerdo a los ya manifestado en el párrafo anterior.

Todo lo anterior, con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto:

ECOSYS

Expediente: 19955913

Radicado: 2005039062

Interesado: Procaps S.A.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral.

Composición: Cada sobre de 1.5g contiene *Lactobacillus acidophilus* 4.5×10^9 UFC más *Bifidobacterium bifidum* 1.5×10^9 UFC más *Bifidobacterium infantis* 1.5×10^9 UFC.

Indicaciones: Profilaxis y terapia de enfermedades gastrointestinales.

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.

3.11. CONSULTAS

3.11.1. RELPAX 80 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20103203
Radicado : 2015164785
Fecha : 10/12/2015
Fecha CRC : 13/09/2016
Interesado : El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos

Composición: Eletriptan 80 mg tableta recubierta

Forma Farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones: tratamiento agudo de la migraña con o sin aura.

Contraindicaciones y Advertencias: contraindicaciones, Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación. Insuficiencia hepática grave. Pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía coronaria confirmada, cardiopatía isquémica. Pacientes con patología vascular periférica, historia de accidente cerebrovascular (acv) o episodio isquémico transitorio. Administración concomitante de ergotamina y sus derivados (incluida la metisergida) y otros agonistas de los receptores 5-ht_{1d} con eletriptán. Embarazo, lactancia y niños menores de 12 años. Precauciones y advertencias, uso con precaución en pacientes geriátricos y durante la administración simultánea con otros medicamentos que tienen actividad serotoninérgica. No está indicado para controlar migraña hemipléjica, oftalmopléjica, basilar ni dolores de cabeza "atípicos". Se recomienda una evaluación cardiovascular antes de comenzar el tratamiento con eletriptán en pacientes con probabilidades de sufrir enfermedad cardiovascular. La administración excesiva de medicamentos contra la migraña puede derivar en dolores de cabeza crónicos diarios.

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: Contraindicaciones, precauciones y advertencias teniendo en cuenta que no existe esta información aprobada en Actas para este tipo de producto, dicha información (contraindicaciones, precauciones y advertencias) que se declara en esta solicitud es sugerida por el interesado.

Adicionalmente se solicita a la Honorable Sala conceptuar acerca del Inserto, allegado por el interesado mediante escrito radicado 2015164785 del 10/12/2015

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.

3.11.2. FLOBACT - D

Expediente : 19955026
Radicado : 2015140602
Fecha : 23/10/2015
Fecha CR : 03/10/2016
Interesado : El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos

Composición: Cada ml. de suspensión oftálmica contiene: dexametasona acetato (equivalente a 1,0 mg de dexametasona base), ciprofloxacina clorhidrato (equivalente a 3,0 mg de ciprofloxacina base).

Forma Farmacéutica: Suspensión Oftálmica.

Indicaciones: Infecciones bacterianas del segmento anterior del ojo causadas por gérmenes sensibles a la ciprofloxacina, con componente inflamatorio

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, lesiones tuberculosas o virales de la córnea y la conjuntiva y aquellas ocasionadas por hongos, glaucoma y cataratas.

El Grupo de Registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a los Comisionados emitir concepto sobre actualización de Indicaciones , Contraindicaciones, precauciones y Advertencias incluyendo su condición de venta , para el producto de la referencia, teniendo presente que el producto corresponde a un Registro sanitario en Renovación y en la búsqueda realizada en entidades de referencia , la combinación de activos en forma farmacéutica suspensión no fue encontrada. Si bien el producto se encuentra incluido en Normas farmacológicas, esto fue desde el año 1994 y desde entonces no se observan actualizaciones de la información farmacológica. El peticionario anexa información para soportar la aprobación del producto.

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.

3.11.3. ROACCUTAN 20 mg CÁPSULAS

Expediente : 103797
Radicado : 2015045346
Fecha : 23/08/2016
Fecha (CRC): 23/08/2016
Interesado : F. Hoffman La Roche LTD.

Composición: Cada Cápsula blanda contiene 20 mg de Isotretinoína

Forma Farmacéutica: Capsula blanda.

Indicaciones: Tratamiento del acné quístico y acné conglobata.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al medicamento
- Embarazo y lactancia
- Insuficiencia hepática o renal
- Hipervitaminosis A
- Hiperlipemia
- Debe controlarse la función hepática periódicamente
- Teratogénico

El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar la información aprobada para el producto Roaccutan Capsulas 20 mg, puesto que mediante Acta 8 de 2016 numeral 3.16.3., se conceptúa una unificación de criterios en los cuales en el ítem contraindicaciones describe, entre otros “Insuficiencia Renal”.

Sin embargo, para el producto en mención, mediante Acta 44 de septiembre de 2013 numeral 3.13.20., se conceptuó: “Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar inserto versión enero de 2013 e información para prescribir versión enero 2013 para el producto de la referencia”. En dicho inserto e información para prescribir se incluyó la siguiente información:

Roaccutan está contraindicado en:

No se incluyó en el inserto lo referente a la contraindicación relacionada en registro sanitario “Insuficiencia renal” teniendo en cuenta que el uso del producto en este grupo de población especial no está contraindicado. Se recomienda el uso del producto en esta población especial, iniciando el tratamiento con dosis bajas, aumentándolas de manera progresiva hasta la dosis máxima tolerada (v. secciones 2.2. Posología y modo de administración numeral 2.2.1. y 2.5. Uso en poblaciones especiales numeral 2.5.4.) A continuación relacionada:

2.2. Posología y modo de administración:

2.2.1. Pautas posológicas especiales:

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave se iniciará el tratamiento con una dosis menor (por ejemplo, 10 mg/día). Luego se incrementará la dosis hasta 1 mg/Kg/día o hasta que el paciente reciba la dosis máxima tolerada (V. 2.5.4. Insuficiencia renal).

2.5. Uso en poblaciones especiales:

2.5.4. Insuficiencia renal:

Ni una insuficiencia grave ni el fracaso renal afectan a la farmacocinética de la Isotretinoína. Por tanto, se puede administrar Roaccutan a pacientes con insuficiencia renal. No obstante, se recomienda comenzar con una dosis baja y aumentarla progresivamente hasta alcanzar la dosis máxima tolerada (v. 2.2.1. pautas posológicas especiales)

Lo anterior refleja claramente una contradicción en la información que reposa en Acta 8 de 2016 numeral 3.16.3. Y la información aprobada en inserto e información para prescribir mediante Acta 44 de septiembre de 2013 numeral 3.13.20. Por lo tanto se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar lo anteriormente descrito con el fin de no generar confusión entre el cuerpo médico y los pacientes.

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.

3.11.4. JABÓN LIQUIDO ANTIBACTERIAL TECSETER 1 YODOPOVIDONA SOLUCIÓN YODOPOVIDONA ESPUMA

Radicado : 16105524

Fecha : 05/10/2016

Interesado : Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto, en el sentido de establecer si los productos citados anteriormente son considerados como medicamento de acuerdo al uso y componentes:

- Producto numero 1: Jabón líquido antibacterial tecseter 1

Indicaciones y usos:

- Lavado de manos
- Lavado de instrumentos y utensilios.
- Lavado de superficies como pisos, mesas paredes y cualquier área.
- Al finalizar labores.

Formula cuali-cuantitativa del producto:

NOMBRE COMÚN	NOMBRE QUÍMICO	CONCENTRACIÓN %	FUNCIÓN
Tensoactivo anicónico	Ácido docecil bencen sulfónico	15	Agente espumante
Soda Caustica	Hidróxido de sodio	3	Agente neutralizante
Sal Común	Cloruro de Sodio	0.5	Espesante
Yodo	Yodopovidona	1	Agente antibacterial
Agua		84	Vehículo

- Producto numero 2: Yodopovidona solución

Usos del producto:

Se aplica en la limpieza prequirúrgica de manos, desinfección de manos e instrumental, instrumental, equipos, utensilios y áreas de trabajo, donde se requiere una desinfección de alto nivel con el fin de prevenir el desarrollo de procesos infecciosos.

Se utiliza en la desinfección de dispositivos médicos.

Formula cuali-cuantitativa del producto:

NOMBRE COMÚN	NOMBRE QUÍMICO	CONCENTRACIÓN	FUNCIÓN
Yodo	Yodopovidona	7%	Agente antibacterial
Agua		93%	Vehículo

- Producto numero 3: Yodopovidona Espuma

Usos del producto:

Se aplica en la desinfección de instrumental, equipos y utensilios y áreas de trabajo, donde se requieren desinfección de alto nivel con el fin de prevenir el desarrollo de procesos infecciosos.

Se utiliza en la desinfección de dispositivos médicos.

Formula cuali-cuantitativa del producto:

NOMBRE COMÚN	NOMBRE QUÍMICO	CONCENTRACIÓN	FUNCIÓN
Tensoactivo anicónico	Ácido docecil bencen sulfónico	0.3%	Agente espumante
Soda Caustica	Hidróxido de sodio	0.068%	Agente neutralizante
Yodo	Yodopovidona	7%	Agente antibacterial
Agua		93%	Vehículo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los productos de la referencia no son medicamentos, de acuerdo con los usos que se le dan a los productos que no implican un efecto terapéutico.

3.11.5. DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA

Radicado : 16107047/16117666
Fecha : 10/10/2016-03/11/2016

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisadora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- ¿Cómo van a tener en cuenta los estudios suministrados para la renovación del registro sanitario del producto Lipodox que ahora va a traer el laboratorio La Sante?
- ¿Ustedes autorizarían la entrega de este producto a pacientes con cáncer después de analizar los estudios anexos?

Adicionalmente, el interesado solicita se analice la detenidamente la renovación del Registro Sanitario INVIMA del medicamento Lipodox® y se solicite estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad en paciente diagnosticado y en tratamiento, ya que el medicamento Lipodox® no puede considerarse hasta el momento como un medicamento genérico o copia de la molécula Doxil®, y debe considerarse un medicamento “similar”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información allegada por parte del interesado.

3.11.6. CLOFAZIMINA

Radicado : 16110558
Fecha : 19/10/2016

Interesado : Dirección de promoción y prevención – Ministerio de Salud y Protección total

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la incorporación del a Clofazimina como medicamento para el tratamiento de la tuberculosis.

Lo anterior teniendo en cuenta que el pasado 6 de octubre de 2016 se realizó el Comité Nacional asesor de la Tuberculosis y en cumplimiento de las funciones asignadas mediante Resolución 5195 de 2010, este comité indico la necesidad de incorporar la Clofazimina como medicamento para el manejo de la tuberculosis fármacoresistente, lo cual esta soportado por la Organización Mundial de la Salud.

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.

3.11.7. L ASPARAGINASA E COLI

CONCEPTO: Teniendo en cuenta que se ha argumentado ante Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el uso de test de sensibilidad a los productos con L Asparaginasa, como mecanismo para detectar reacciones alérgicas a este medicamento y que esta información no ha sido sustentada, se recomienda llamar a Revisión de Oficio a los titulares del medicamento L Asparaginasa con registros sanitarios INVIMA 2010M-0010853 , INVIMA M-007539 y INVIMA 2006 M-007305-R2 con el fin de que soporten con evidencia científica robusta la información relacionada con pruebas de sensibilidad a la L asparaginasa

3.11.8. ALLEGRA

Radicado : 16113891
 Fecha : 26/10/2016
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reconsideración del concepto emitido en el Acta No. 18 de 2016, numeral 3.5.1 y conceptuar acerca de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Reconsiderar la aprobación de la proclamas: Rápido alivio de los síntomas de alergias y no produce sueño
- Conceptuar sobre el inserto Inserto Fexofenadine CCDS v.5 (Noviembre de 2006) Revisión Mayo 2016.
- Conceptuar sobre la Información para prescribir Fexofenadine CCDS v.5 (Noviembre de 2006) Revisión Mayo 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.5.1., ya que la información científica internacional muestra que la producción de sueño es menor que otros antihistamínicos, igualmente las diferencias en las velocidades de acción no están claramente definidas, por tanto la Sala no recomienda aprobar las proclamas “No produce sueño” “Rápido alivio de los síntomas de alergias” y debe retirarlas de toda información relacionada con el producto.

3.11.9. SISTEMA VIVOSTAT® SISTEMA VIVOSTAT® CO-DELIVERY

Radicado : 16111985
Fecha : 21/10/2016
Interesado : Innovacure S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de si las sustancias “citrato de sodio / ácido Tranexámico” que (hacen parte como un todo de una solución, en el kit desechable de preparación tanto del SISTEMA VIVOSTAT® como del sistema SISTEMA VIVOSTAT® CO-DELIVERY), son considerados medicamentos. es de aclarar que las sustancias antes citadas se encuentran incluidas en normas farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia es un dispositivo por lo tanto las sustancias “citrato de sodio / ácido Tranexámico” deben ser consideradas como parte del dispositivo en dicha preparación.

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. MUTAFLOR CÁPSULAS Y MUTAFLOR SUSPENSIÓN

Expediente : 20110918

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 30 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Radicado : 2016079814
 Interesado : Closter Pharma S.A.S
 Fabricante : Ardeypharm GmbH

Composición:

Mutaflor cápsulas:

Células viables de E coli cepa NISSLE 1917
 2,5 A 25 X 10⁹

Mutaflor suspensión:

Células viables de E. coli cepa NISSLE 1917
 1 X 10⁸ UFC/mL

Forma farmacéutica: Cápsulas gastroresistentes y suspensión

Indicaciones:

Cápsulas:
 Colitis ulcerativa.
 Constipación crónica
 Síndrome de colon irritable

Suspensión:
 Diarrea en infantes, niños pequeños y niños
 Prevención de la colonización de bacterias nocivas en el intestino e impide su colonización.
 Mejora las defensas naturales de los niños nacidos a pre-termino y a término

El grupo de apoyo de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.3.9., en el sentido de indicar la Norma Farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, complementa el concepto emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.3.9., en el sentido de indicar que la Norma Farmacológica para el producto de la referencia es 8.1.13.0.N10.

3.12.2. DOLEX® SINUS TABLETAS RECUBIERTAS

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 30 de 2016 SEMPB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Expediente : 19963142
Radicado : / 2016079053
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Acetaminofén + 5mg de Fenilefrina HCl + 25mg de Cafeína

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Alivio de la congestión nasal asociada a sinusitis. Alivio de los principales síntomas de la gripa y resfriado común: fiebre, dolor de cabeza, dolor de cuerpo, dolor de garganta, dolor de senos paranasales, nariz tapada, escalofrío.

El grupo de apoyo a Salas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2016 numeral 3.1.9.7., en el sentido de indicar la dosis y administración para el producto de la referencia, ya que la información allegada por el interesado se encuentra así:

Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:

- 1 tableta (3000 mg paracetamol/150 mg de cafeína/30 mg de Fenilefrina clorhidrato) hasta 4 veces al día.
- La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg paracetamol/150 mg de cafeína/30 mg de Fenilefrina clorhidrato) distribuidas en un periodo de 24 horas.

Adicionalmente, se solicita pronunciarse sobre la información para prescribir Versión 08 (Junio de 2016) GDSV4.0., y la información para el consumidor Versión 07 (Noviembre de 2015) GDSV4.0.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2016 numeral 3.1.9.7., en el sentido de indicar que la Dosis y administración es como se encuentra a continuación y no como aparece en el Acta mencionada:

Dosis y administración:

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- Se debe utilizar las dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:

- 1 tableta (3000 mg paracetamol/150 mg de cafeína/30 mg de fenilefrina clorhidrato) hasta 6 veces al día.
- La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg paracetamol/150 mg de cafeína/30 mg de fenilefrina clorhidrato) distribuidas en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- No use por más de 7 días sin consultar al médico
- Niños menores de 12 años: No se recomienda

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir y la información para el consumidor a la dosificación aprobada.

3.12.3. VOLIBRIS® 5mg VOLIBRIS® 10mg

Radicado : 16050534
Fecha : 16/05/2016
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la DMPB solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita aclarar el concepto emitido en el Acta No. 18 de 2016 numeral 3.10.5., en el sentido de ampliar las razones por las cuales se niega la indicación solicitada, de acuerdo a la petición realizada por el interesado mediante radicado 16050534 de Fecha 16/05/2016, en donde se allegan los respectivos soportes.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que el tema de la referencia ya fue conceptuado mediante Acta No. 24 de 2016 primera parte, numeral 3.10.2.

3.12.4. ARTREN® CAPSULAS

Expediente : 38893
Radicado : 2016065055
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 100mg de Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Analgésico, antiinflamatorio no esteroide.

El grupo de apoyo de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2016, numeral 3.4.3., en el sentido de conceptualizar la información para prescribir versión 1.0 del 26 de enero de 2016.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, complementa el concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2016, numeral 3.4.3., en el sentido de indicar que el interesado debe ajustar la información para prescribir al concepto emitido en dicha Acta.

3.12.5. CARDIO-SPECT

Expediente : 19932082
Radicado : 2015076634
Fecha : 18/06/2015
Interesado : Pronuclear E.U.

Composición: Cada vial 0.12 mg de tetra (2-metoxi-isobutil-isonitril)-cu(i)-tetrafluoroborato (sestamibi)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Útil en la investigación de enfermedades isquémicas del corazón, de infartos del miocardio y en la evaluación de la función global ventricular.

Contraindicaciones: No debe administrar a personas menores de 18 años ni en mujeres embarazadas, a no ser que el beneficio justifique los riesgos.

El Grupo de Apoyo solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2016 segunda parte numeral 3.13.4., en el sentido de considerar el concepto de aprobación del inserto e información para prescribir por cuanto las indicaciones que allí registran no han sido aprobadas asimismo las contraindicaciones, precauciones y advertencias no se ajustan con las aprobadas en el registro.

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.

3.12.6. RADICADO 16112553

Fecha : 24/10/2016
Interesado : Pfizer S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2016 numeral 3.6.1., teniendo en cuenta la extensión y el tipo de lenguaje usado en el concepto de referencia es dirigido al cuerpo médico el cual podría generar inconvenientes para la lectura por parte de los consumidores o posibles confusiones, por tal razón presenta una propuesta para ser incluida en la etiquetas, rótulos y empaque de los productos de venta libre con principio activo ibuprofeno como se muestra a continuación:

Precauciones y Advertencias:

1. Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, hipertensión arterial, una enfermedad arterial, una enfermedad del corazón, falla cardíaca, enfermedad arterial, una enfermedad renal, desordenes de la coagulación, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE)
2. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA), anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, corticoides o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocárdico (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetil salicílico.
3. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras.
4. 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 cortos periodos de tiempo.
5. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar.
6. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.
7. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día)
8. Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando.

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.

3.12.7. LIFERTRON PLUS

Expediente : 19949361
Radicado : 2015093635
Fecha : 2015/10/13
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: DI- Alfatoferil Acetato / Vitamina E Sintética (Equivalente A 400,00ui De Vitamina E) - Vitamina A Palmitato (1,700,000ui) (Equivalente A 5000,00ui De Vitamina A) - L (+) Selenio metionina 5000,00 Mcg/G (Equivalente A 200,00mcg De Selenio) - Óxido De Zinc 80.35% Zn (Plomo <10ppm) (Equivalente A 40,00mg De Zinc) –

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Deficiencia de vitaminas A y E, minerales, zinc y selenio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Hipervitaminosis A y E.

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 composición cualicuantitativa (concentración de vitaminas y minerales) del producto, sus Indicaciones, contraindicaciones y advertencias y condición de venta, dando cumplimiento a lo establecido en la norma farmacológica 21.4.2.3 N10 y teniendo en cuenta que la cantidad reportada sobrepasan los valores de referencia diarios pero no el Nivel de ingesta máximo tolerable para suplementos dietarios establecidos en el anexo 1 del Decreto 3863 de 2008; es necesario contar con dicha información para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario allegada bajo radicado No. 2015093635 del 22/07/2015, expediente: 19949361. La información farmacológica solicitada actualmente es la siguiente: Indicaciones (del registro): Suplemento de dietas deficientes en los componentes de la formula, complemento dietético. Contraindicaciones y advertencias: Ninguna conocida. Condición de venta: Con receta médica Tener en cuenta los conceptos de la Sala Especializada emitidos para este mismo producto: Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3.

Concepto: La Comisión Revisora no acepta el producto por cuanto se desconocen patologías generadas por deficiencias selectivas de los componentes de la fórmula propuesta, adicionalmente la concentración de zinc supera lo aceptado en Norma Farmacológica. Acta No. 09 de 2005 numeral 2.12.1

Concepto: Revisada la información presentada por el interesado para el producto en respuesta, al Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3 la Comisión Revisora, la considera adecuada y recomienda su aceptación. La respuesta que allegó el interesado con respecto a lo conceptuado en el Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3 fue la siguiente: El laboratorio Procaps S.A. solicita la inclusión de su producto en normas, dado que existe el producto Acevital Tabletas de Laboratorios Lutecia De Colombia S.A., el cual contiene los mismos principios activos y en las misma cantidades que el producto de Procaps y para el cual el INVIMA concedió Registro Sanitario número INVIMA 2002M-0001858. Se informa a la Sala Especializada que actualmente el Registro Sanitario citado por el interesado está cancelado desde el año 2011.

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.

3.12.8. PEDIAVIT JALEA

Expediente : 19942637
Radicado : 15115069
Fecha : 28/10/2015
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene ácido ascórbico 1000 mg, gluconato ferroso dihidrato (equiv. a 16 mg/5mL de hierro) 2764 mg, nicotinamida 200 mg, piridoxina clorhidrato (vitamina B6) (equiv. a 1,3mg/5mL de piridoxina) 32 mg, riboflavina 5 fosfato sódica (equiv. a 2mg/5mL de riboflavina) 54,8 mg, tiamina clorhidrato (equiv.a 2,0mg/5mL de tiamina) 50,8 mg, vitamina A palmitato (equivalente a 3400UI/5ml de vitamina A) 40 mg, cianocobalamina(vitamina B12) (1:1000) (equivalente. a 5 µg/5 mL de cianocobalamina) 100 mg, vitamina E sintética/ DL-alfatocoferil acetato (equiv. a 8,33UI/5mL de vitamina E 166,6 mg, vitamina D3 1000000UI/g (equiv.a 500UI/5mL de vit. D) 10 mg

Forma farmacéutica: Jalea

Indicaciones: Suplemento vitamínico con hierro

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al concepto emitido en el Acta No. 08 de 2015, numeral 3.12.24, con el fin de justificar el uso del producto Pediavit Jalea como suplemento vitamínico para niños menores de dos años.

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.

3.12.9. BOOSTRIX® VACUNA ADSORBIDA DTPa

Expediente : 19904509
Radicado : 2016116763

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta 27 de 2016 numeral 3.1.9.1., en el sentido de indicar que la versión del Inserto y de la Información para Prescribir es la siguiente:

- Inserto versión GDS09/IPI10 de fecha 19 de Abril de 2016
- Información para prescribir versión GDS09/IPI10 de fecha 19 de Abril de 2016

3.12.10. OMNITROPE SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 10 mg / 1.5 mL

Expediente : 20022714
Radicado : 2015144022

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara los conceptos emitidos en las Actas No. 08 de 2016, numeral 3.1.3.6 y No. 22 de 2016 primera parte numeral 3.1.3.13., en el sentido de indicar que el expediente es 20027185 y no como figura en las actas de la referencia.

**3.12.11. HAEMATE® P 1000UIPOLVO LIOFILIZADO
HAEMATE® P 500UI POLVO LIOFILIZADO
HAEMATE® P 250UI POLVO LIOFILIZADO**

Expediente : 228404
Radicado : 2016103338

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2016 numeral 3.1.3.20., en el sentido de indicar que el número de expediente es 228404 y la Condición de venta corresponde a venta con fórmula médica.

3.12.12. ENGERIX-B

Expediente : 34354
Radicado : 2015099024 / 2016047200

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 19 de 2016, numeral 3.13.1., en el sentido de corregir la versión de los documentos aprobados siendo lo correcto y no como aparece en el acta mencionada.

- Inserto versión GDS14/IPI10_(4 noviembre 2014)
- Información para prescribir versión GDS14/IPI10_(4 noviembre 2014).

3.12.13. TEGELINE® 50 mg/mL

Expediente : 20034901
Radicado : 2016123339

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.4.5., en el sentido de recomendar aprobar la RCP AR/10E409/01 Septiembre 2016 para el producto de la referencia y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.14. SEEBRI BREEZHALER

Expediente : 20058285
Radicado : 2016139383

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 29 de 2016, numeral 3.4.5.,

en el sentido de aprobar la declaración sucinta Versión 2.1 2016-PSB/GLC-0810-s, 19 de Mayo de 2016 y de indicar que la versión del inserto es:

- Inserto Versión 2.2 2016-PSB/GLC-0810-s, 19 de Mayo de 2016

3.12.15. RECOMVAX B

Expediente : 60052
Radicado : 2016172208

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 10 de 2016, numeral 3.1.3.1., en el sentido indicar que la composición del producto es:

Composición: Cada 1mL (vial) contiene: Antígeno HBS purificado 20,00 µg vacuna de origen recombinante.

3.12.16. HEPAVAX - GENE TF® 10 µg HEPAVAX - GENE TF® 20 µg

Expediente : 19955184/19955183
Radicado : 2016170438

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 10 de 2015, numeral 3.1.3.7., en el sentido indicar que la composición de los productos de la referencia son:

HEPAVAX - GENE TF® 20 µg

Composición:

- Cada mL contiene 20 µg de antígeno de superficie hepatitis B (HBsAg) vacuna de origen ADN Recombinante.

HEPAVAX - GENE TF® 10 µg

Composición:

- Cada mL contiene 10 µg de antígeno de superficie hepatitis B (HBsAg) vacuna de origen ADN Recombinante

3.12.17. FLUBENDAZOL 300 mg

Radicado: 16081277

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta 25 No. 3.12.2.; en el sentido de recomendar aprobar la inclusión en norma farmacológica 4.2.2.0.N10 para el producto de la referencia y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.18. GENVOYA

Expediente : 20111795
Radicado : 2016090988

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 22 de 2016 primera parte, numeral 3.1.1.6., en el sentido de recomendar aprobar la inclusión en norma farmacológica 4.1.3.0.N30 para el producto de la referencia y no como aparece en el Acta mencionada.

3.13. INSERTOS

3.13.1 ÁCIDO DIMERCAPTOSUCCÍNICO (DMSA) POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE. (KIT DE PREPARACIÓN DEL 99M TC - DMSA).

Expediente : 20013404
Radicado : 2016078765
Fecha : 14/06/2016
Interesado : Nucleotec S.A.S

Composición: Cada vial contiene 1mg de Ácido Dimercaptosuccínico (DMSA)
Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Agente de diagnóstico para visualización de riñones.

Contraindicaciones: Contraindicado en función renal alterada, obstrucción renal y cualquier otra causa de disminución de la filtración glomerular. Hipersensibilidad al producto.

El Grupo Técnico 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 la respuesta concepto emitido en el Acta 24 de 2015 primera parte numeral 3.13.35, 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. 24 de 2015 primera parte, numeral 3.13.35, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto allegado mediante 2016078765 para el producto de la referencia.

3.13.2 LINDISC® 50

Expediente : 209175
Radicado : 2015158949 / 2016101189
Fecha : 27/07/2016
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada parche contiene 3.9 mg de hemihidrato de estradiol

Forma farmacéutica: Sistema de liberación transdérmico

Indicaciones: Terapia de sustitución estrogenica para pacientes con alteraciones debidas a la menopausia.

Contraindicaciones: Embarazo , lactancia, sospecha o existencia de tumor de útero, mama u ovarios, endometriosis, sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidas por esteroides sexuales, hemorragia vaginal sin diagnosticar, trastornos graves de la función hepática, presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos), trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de tales condiciones, diabetes severa con cambios vasculares, anemia de células falciformes, alteraciones del metabolismo de las grasas, antecedentes de herpes, otosclerosis, antecedentes de ictericia o prurito severo del embarazo, hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016003890 emitido mediante Acta No. 06 de 2016, numeral 3.13.22, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia:

- Inserto versión 15 / 14-Julio-2015

- Información para Prescribir versión 15 / 14-Julio-2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 06 de 2016, numeral 3.13.22., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión 15 / 14-Julio-2015
- Información para Prescribir versión 15 / 14-Julio-2015

3.13.3 NUMETA G 16% E

Expediente : 20057808
 Radicado : 2016103393
 Fecha : 29/07/2016
 Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada bolsa de 500 ml con 3 compartimentos contiene compartimento de aminoácidos con electrolitos (221 ml): alanina 1,030 g, arginina 1,080 g, ácido aspártico 0,770 g, cisteína 0,240 g, ácido glutámico 1,290 g, glicina 0,510 g, histidina 0,490 g, isoleucina 0,860 g, leucina 1,290 g, lisina monohidratada 1,59 g, equivalente a lisina 1,420 g, metionina 0,310 g, clorhidrato de ornitina 0,41 g equivalente a ornitina 0,320 g, fenilalanina 0,540 g, prolina 0,390 g, serina 0,510 g, taurina 0,080 g, treonina 0,480 g, triptófano 0,260 g, tirosina 0,100 g, valina 0,980 g, cloruro de sodio 0,300 g, acetato de potasio 1,120 g, cloruro de calcio dihidratado 0,460 g, acetato de magnesio tetrahidratado 0,330 g, glicerofosfato de sodio dihidratado 0,980 g, compartimento de glucosa (155 ml) glucosa monohidratada 85,25 equivalente a glucosa anhidra 77,500 g, compartimento de lípidos (124 ml) aceite de soja refinado (aproximadamente 20%) + aceite de oliva refinado (aproximadamente 80%) 15,500 g

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable

Indicaciones: Nutrición parenteral para recién nacidos a término y niños menores de 2 años de edad, cuando es imposible, insuficiente o está contraindicada la nutrición oral o enteral.

Contraindicaciones: Para dos soluciones mezcladas en la bolsa (2 en 1): alergia (hipersensibilidad) a las proteínas del huevo, de la soja o de los cacahuets, o a los componentes de los compartimientos de glucosa o de aminoácidos. Concentración elevada de alguno de los electrolitos incluidos en numeta. Hiperglucemia. Para tres soluciones mezcladas en la bolsa (3 en 1): concentración elevada de grasas en la sangre.

Precauciones: sólo debe utilizarse bajo supervisión médica. La perfusión debe detenerse inmediatamente si aparece cualquier signo o síntoma de reacción alérgica. El médico debe monitorear y controlar los niveles de líquidos en el organismo, los valores de la analítica del hígado y/o los niveles de sustancias químicas en la sangre y otros niveles en la sangre del paciente. Es recomendable iniciar la nutrición parenteral lentamente y bajo supervisión. El médico debe adaptar la dosis de numeta para que se ajuste a las necesidades individuales del paciente si presenta uno de los siguientes estados: estado postraumático grave, diabetes mellitus grave, shock, infarto, infección grave, ciertos tipos de coma. Numeta debe ser utilizado con precaución si el paciente tiene: edema pulmonar, disfunción hepática grave, problemas para asimilar nutrientes, altos niveles de azúcar, problemas renales, alteraciones metabólicas graves, alteraciones de la coagulación de la sangre.

Advertencias: los pacientes que requieren nutrición parenteral tienen más posibilidad de desarrollar una infección debido a su estado clínico. También se puede producir un exceso de fluido en los tejidos e hinchazón.

Existen datos limitados sobre la administración de numeta en recién nacidos prematuros de menos de 28 semanas de edad gestacional.

No existen datos suficientes sobre la utilización de numeta en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. El médico debe evaluar detenidamente los beneficios y los posibles riesgos en cada paciente específico antes de prescribir numeta.

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:

- Inserto versión 2016-0000252-O
- Información para prescribir versión 2016-0000252-O

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

- Inserto versión 2016-0000252-O
- Información para prescribir versión 2016-0000252-O

3.13.4 NUMETA G 19% E

Expediente : 20057807

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 30 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Radicado : 2016103396
Fecha : 29/07/2016
Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada bolsa de 1000 mL contiene 3 compartimentos: COMPARTIMIENTO DE AMINOACIDOS CON ELECTROLITOS (392 mL): Alanina 1,83 g; Arginina 1,92 g; Acido Aspártico 1,37 g; Cisteína 0,43 g; Acido Glutámico 2,29 g; Glicina 0,91 g; Histidina 0,87 g; Isoleucina 1,53 g; Leucina 2,29 g; Lisina Monohidratada 2,82 g equivalente a Lisina 2,51 g; Metionina 0,55 g; Clorhidrato de Ornitina 0,73 g equivalente a Ornitina 0,57; Fenilalanina 0,96 g; Prolina 0,69 g; Serina 0,91 g; Taurina 0,14 g; Treonina 0,85 g; Triptófano 0,46 g; Tirosina 0,18; Valina 174 g; Cloruro de Sodio 1,79 g; Acetato de Potasio 3,14 g; Cloruro de Calcio Dihidratado 0,56 g; Acetato Magnésico Tetrahidratado 0,55 g; Glicerofosfato de Sodio Hidratado 2,21 g; COMPARTIMIENTO DE GLUCOSA (383 mL): Glucosa Monohidratada 210,65 g ,equivalentes a Glucosa Anhidra 191,50 g, COMPARTIMIENTO DE LIPIDOS (225 mL): Aceite de Soja Refinado (aproximadamente 20 %) + Aceite de Oliva Refinado (aproximadamente 80 %) 28,1 g.

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable

Indicaciones: Nutrición parenteral para niños y adolescentes de 2 años a 18 años, cuando es imposible, insuficiente o está contraindicada la nutrición oral o enteral.

Contraindicaciones: Para dos soluciones mezcladas en la bolsa (2 en 1): alergia (hipersensibilidad) a las proteínas del huevo, de la soja o de los cacahuetes, o a los componentes de los compartimientos de glucosa o de aminoácidos. Concentración elevada de alguno de los electrolitos incluidos en numeta. Hiperglucemia. Para tres soluciones mezcladas en la bolsa (3 en 1): concentración elevada de grasas en la sangre.

Precauciones: sólo debe utilizarse bajo supervisión médica. La perfusión debe detenerse inmediatamente si aparece cualquier signo o síntoma de reacción alérgica. El médico debe monitorear y controlar los niveles de líquidos en el organismo, los valores de la analítica del hígado y/o los niveles de sustancias químicas en la sangre y otros niveles en la sangre del paciente. Es recomendable iniciar la nutrición parenteral lentamente y bajo supervisión. El médico debe adaptar la dosis de numeta para que se ajuste a las necesidades individuales del paciente si presenta uno de los siguientes estados: estado postraumático grave, diabetes mellitus grave, shock, infarto, infección grave, ciertos tipos de coma. Numeta debe ser utilizado con precaución si el paciente tiene: edema pulmonar, disfunción hepática grave, problemas para asimilar nutrientes, altos niveles de azúcar, problemas renales, alteraciones metabólicas graves, alteraciones de la coagulación de la sangre.

Advertencias: los pacientes que requieren nutrición parenteral tienen más posibilidad de desarrollar una infección debido a su estado clínico. También se puede producir un exceso de fluido en los tejidos e hinchazón.

Existen datos limitados sobre la administración de numeta en recién nacidos prematuros de menos de 28 semanas de edad gestacional.

No existen datos suficientes sobre la utilización de numeta en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. El médico debe evaluar detenidamente los beneficios y los posibles riesgos en cada paciente específico antes de prescribir numeta.

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:

- Inserto versión 2016-0000252-O
- Información para prescribir versión 2016-0000252-O

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

- Inserto versión 2016-0000252-O
- Información para prescribir versión 2016-0000252-O

3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

3.14.1 PROFENID® IV 100 mg

Expediente : 19965855
 Radicado : 2016069918
 Fecha : 25/05/2016
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada Frasco vial contiene 100 mg de Ketoprofeno.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Antiinflamatorio, Analgésico

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.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (BYPASS).

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información prescriptiva versión CCSI V 3.0 LRC 11 Febrero 2016, Revisión Abril 2.016 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la posología a la dosis máxima diaria que es 200 mg/día

3.14.2 PROFENID® INYECTABLE 100 mg

Expediente : 36471
 Radicado : 2016014969
 Fecha : 09/02/2016
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada ampolla de 2 mL contiene 100 mg de ketoprofeno.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide, analgésico.

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, puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina. Cirugía de derivación arterial coronaria (BYPASS) advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min) insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información Prescriptiva versión CCSI V 2.0 LRC 5 Noviembre 2015. Revisión Enero 2016, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información Prescriptiva versión CCSI V 2.0 LRC 5 Noviembre 2015. Revisión Enero 2016, para el producto de la referencia.

3.14.3 ELORES

Expediente : 20105238
 Radicado : 2016013935
 Fecha : 08/02/2016
 Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.

Composición: 0.5 g de Sulbactam, 1g ceftriaxona

Forma Farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones : Tratamiento de infecciones complicadas, causadas por bacterias productoras de betalactamasas.

Mono-terapia

Elores® (ceftriaxona/sulbactam 1.5 g/polvo vial para solución para inyección / infusión), está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones, cuando son causadas por organismos susceptibles, los cuales podrían incluir esbl/mbi que producen patógenos resistentes a múltiples fármacos:

Infecciones de las vías respiratorias inferiores causadas por staphylococcus aureus, haemophilus influenzae, haemophilus para influenzae, klebsiella pneumoniae, escherichia coli, enterobacter aerogenes, proteus mirabilis or serratia marcescens, pseudomonas aeruginosa, a baumanii.

Infecciones del tracto urinario causadas por escherichia coli, proteus mirabilis, proteus vulgaris, morganella morganii o klebsiella pneumoniae, e. Faecalis, a.baumanii p.aeruginosa.

Septicemia bacteriana agudo causada por staphylococcus aureus, streptococcus pneumoniae, escherichia coli, staphylococcus albus, haemophilus influenzae o klebsiella pneumoniae, a.baumanii, p.aeruginosa.

Infecciones de huesos y articulaciones causadas por staphylococcus aureus, escherichia coli, proteus mirabilis, proteus vulgaris, citrobacter spp, klebsiella pneumoniae o enterobacter species, p.aeruginosa, a.bumanii.

Infecciones de piel e infecciones de los tejidos blandos causados por *staphylococcus aureus*, *staphylococcus epidermidis*, *streptococcus pyogenes*, grupo de viridans *streptococci*, *escherichia coli*, *enterobacter cloacae*, *klebsiella oxytoca*, *klebsiella pneumoniae*, *proteus mirabilis*, *morganella morganii*, **pseudomonas aeruginosa*, *serratia marcescens*, *acinetobacter calcoaceticus*, *bacteroides fragilis** o *peptostreptococcus species*, *p.aeruginosa*.

Otitis media supurativa crónica causada por *streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae* o *moraxella catarrhalis*, *klebsiella pneumoniae*, *a.baumanii*, *p.aeruginosa*, *staphylococcus aureus*.

Profilaxis quirúrgica: reduce la incidencia de infecciones post operativas en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos clasificados como contaminados o potencialmente contaminados.

Terapia de combinación

Debido al amplio espectro de actividad de ceftriaxona sódica y sulbactam sódico, la mayoría de infecciones pueden ser tratadas adecuadamente solo con ellos. Sin embargo, en algunos casos ellos pueden ser combinada con otros antibióticos como vancomicina, ampicilina, aminoglucósidos, y fluconazol. Cuando alguno de esos fármacos es administrado concomitantemente con ceftriaxona, mediante infusión intravenosa intermitente, se recomienda que ellos sean administrados secuencialmente, con un lavado a fondo de líneas intravenosas (con uno de los fluidos compatibles) entre las administraciones, ya que son incompatibles físicamente con ellos en mezclas. Si un aminoglucósido es utilizado, la función renal debe ser monitoreada durante el curso de la terapia (ver utilización en la disfunción renal).

Los estudios de sensibilidad, deben ser realizados para identificar el organismo causante y sus pruebas de susceptibilidad a ellos.

Ellos son útiles como terapia presuntiva en las condiciones indicadas, previo a la identificación de organismos causante, debido a su amplio espectro de actividad bactericida, contra los organismos aerobios grampositivos y gramnegativos, y organismos anaerobios. Estudios clínicos demostraron que ellos, es efectivo contra patógenos grampositivos y gramnegativos que producen *esbl/mbl*. La decisión para continuar la terapia con el fármaco, se debe basar en los resultados de las pruebas de susceptibilidad, la gravedad de las infecciones, la respuesta del paciente.

Contraindicaciones y advertencias: (Del registro) Hipersensibilidad a la penicilina, a las cefalosporinas o a cualquier componente del medicamento. Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos beta lactámicos.

Contraindicado en recién nacidos en término completo (hasta 28 días):

- Con ictericia, o quienes están con hiperalbuminemia o con acidosis.

- Si se requiere (o se espera que lo requieran) tratamiento de calcio iv, o infusiones que contienen calcio, debido al riesgo de precipitación de ceftriaxona - calcio.

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 información para prescribir (IPP) versión 1 con fecha de última revisión: Febrero 1 de 2016, allegado por el interesado mediante escrito radicado 2016013935 del 08/02/2016, en cuanto dicha información para prescribir, allegada para el trámite de obtención de registro sanitario nuevo, presenta indicaciones que no están incluidas en ningún acta de la Comisión Revisora.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir (IPP) versión 1 con fecha de última revisión: Febrero 1 de 2016, allegado por el interesado mediante escrito radicado 2016013935.

3.16. UNIFICACIÓN DE INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

3.16.1. FLUBENDAZOL

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Flubendazol en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas: Tabletas y suspensión.

Composición: Cada tableta contiene flubendazol 300 mg, o 500 mg Suspensión al 2 % (2 gr en 100 ml= 100 mg en 5 ml)

Forma farmacéutica: Tabletas o suspensión.

Indicaciones: Antihelmintico

Contraindicaciones: Está contraindicado en caso de hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes o al flubendazol. Embarazo y Lactancia.

Advertencias y Precauciones: El uso en niños menores de 1 año está restringido pues no está bien documentada su seguridad y eficacia. Se debe dar solamente a niños tan pequeños, si la infección por parásitos está interfiriendo significativamente con el balance nutricional del menor y dificultando su crecimiento. En el caso de las tabletas el contenido de lactosa, debe ser tenido en cuenta y no ser usada para pacientes con enfermedades hereditarias que cursan con intolerancia a la galactosa, la deficiencia de Lapp o la malabsorción glucosa

galactosa.

La suspensión contiene parabenos que pueden causar reacciones alérgicas posiblemente tardías.

Embarazo y lactancia. El flubendazol ha mostrado actividad embriotóxica y teratogénica en un estudio en ratas. Estos hallazgos no han sido reportados en estudios de teratogenicidad en conejos ratones y otros estudios en ratas. La Experiencia en humanos no ha mostrado un aumento en el riesgo de las malformaciones, sin embargo es mejor evitar el uso del producto en mujeres embarazadas o en aquellas que estén en edad fértil.

No se sabe si el flubendazol se excreta en la leche humana, se recomienda precaución cuando se administra a mujeres lactando.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis para niños:

Oxiuriasis: 300 mg una dosis al día y repetir a los 15 días.

Ascaridiasis, Trichuriasis y otras helmintiasis: 300 mg dos veces al día por tres días seguidos.

Adultos: Oxiuriasis 500 mg dosis única y repetir a los 15 días.

Otras parasitosis: 300-500 mg cada día por tres días seguidos.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Ninguna conocida

Efectos Adversos:

Con frecuencia rara se ha reportado dolor abdominal pasajero, y diarrea en casos de infestación severa y expulsión masiva de parásitos. También han sido observados con frecuencia rara exantema urticaria, rash cutáneo y angioedema como reacciones de hipersensibilidad.

Condición de Venta: Con formula Médica

3.16.2. METOTREXATO

Radicado : 2016095951 / 2016095949 / 2016095956 / 2016095947 / 2016095965

Expediente : 20029777 / 20029762 / 20029760 / 20029778 / 20029758

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Metotrexato en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

- Cada jeringa prellenada de 0.15 mL contiene 7.5mg de Metotrexato
- Cada jeringa prellenada de 0.20 mL contiene 10mg de Metotrexato
- Cada jeringa prellenada de 0.3 mL contiene 15mg de Metotrexato
- Cada jeringa prellenada de 0.40 mL contiene 20mg de Metotrexato
- Cada jeringa prellenada de 0.5 mL contiene 25mg de Metotrexato
- Solución inyectable 10mg/ml
- Solución inyectable 500mg /5ml
- Solución concentrada para infusión 1000mg/10ml
- Solución inyectable 50 mg/5ml
- Solución inyectable 5000 mg / 50 ml
- Solución inyectable 500 mg/20 ml
- Tableta 2.5 mg

Forma farmacéutica: Jeringa prellenada
Solución inyectable
Solución concentrada para infusión
Tableta

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfosarcoma y psoriasis. Artritis reumatoide incluyendo artritis reumatoide juvenil (JRA) de curso poli articular.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al metotrexato, embarazo, daño hepático y/o renal severo, discrasias sanguíneas preexistentes.

Advertencias y Precauciones:

Se debe informar claramente a los pacientes que el tratamiento se debe administrar una vez por semana y no todos los días. La administración incorrecta de metotrexato puede producir efectos adversos graves incluyendo los potencialmente letales. El personal sanitario y los pacientes deben ser instruidos claramente.

Los pacientes en tratamiento deben ser monitorizados apropiadamente, de forma que los signos de los posibles efectos tóxicos o reacciones adversas puedan detectarse y evaluarse sin retraso. Por tanto, metotrexato sólo debe administrarse por o bajo la supervisión de médicos que conozcan y tengan experiencia en el

tratamiento con antimetabolitos. Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves o incluso mortales, el médico debe informar perfectamente al paciente de los riesgos (incluyendo los signos y síntomas iniciales de toxicidad) y medidas de seguridad recomendadas. Deben ser informados de la necesidad de consultar inmediatamente con el médico si ocurren síntomas de intoxicación así como sobre la monitorización necesaria subsecuente de los síntomas de intoxicación.

Dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar con un aumento importante de la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea.

Se debe evitar cualquier contacto de metotrexato con la piel y las mucosas. En caso de contaminación, las partes afectadas deben lavarse inmediatamente con abundante cantidad de agua.

Exploraciones durante el seguimiento y medidas de seguridad recomendadas:
Antes de comenzar o de reinstaurar el tratamiento tras un período de descanso:
 Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, radiología de tórax y pruebas de función renal. Si estuviera indicado por la clínica, descartar tuberculosis y hepatitis.

Durante el tratamiento (una vez a la semana en las dos primeras semanas y después cada dos semanas durante el siguiente mes y como mínimo una vez al mes durante los seis primeros meses y después al menos cada tres meses): También debe considerarse aumentar la frecuencia de la monitorización cuando se aumente la dosis. Se deben examinar los signos de toxicidad iniciales en intervalos cortos de tiempo particularmente en pacientes de edad avanzada.

1. Exploración de la cavidad bucal y garganta para cambios de las mucosas.
2. Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas: La supresión hematopoyética causada por metotrexato puede presentarse de forma súbita y con dosis aparentemente seguras. En el caso de cualquier disminución significativa de leucocitos o plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse un tratamiento de soporte adecuado. Se debe advertir a los pacientes que tienen que informar de todos los signos y síntomas indicativos de infección. En pacientes que reciban concomitantemente otros medicamentos hematotóxicos (por ejemplo, leflunomida), los hemogramas y el recuento de plaquetas deberán ser estrechamente monitorizados. Se deben llevar a cabo biopsias de la médula espinal durante el tratamiento prolongado con metotrexato.
3. Pruebas de función hepática: debe prestarse especial atención a la aparición de toxicidad hepática. El tratamiento no debe iniciarse o debe suspenderse si existe o aparece durante el tratamiento cualquier alteración de las pruebas de función hepática o de la biopsia hepática. Tales anomalías deberían volver a la normalidad

en el plazo de dos semanas, después de las cuales el tratamiento podrá reinstaurarse a criterio del médico. Se ha descrito un aumento transitorio en los niveles de transaminasas de dos o tres veces el límite superior de lo normal con una frecuencia del 13-20%. Las anomalías persistentes en las enzimas hepáticas y/o el incremento en la albúmina sérica pueden ser un indicativo de hepatotoxicidad grave.

Los diagnósticos enzimáticos no permiten una predicción fiable del desarrollo de hepatotoxicidad morfológicamente detectable, por ejemplo, incluso en caso de transaminasas normales, la fibrosis hepática solo se puede identificar histológicamente, o más raramente, puede aparecer hepatocirrosis.

En indicaciones reumatológicas no hay evidencias que respalden la realización de biopsias hepáticas para monitorizar la toxicidad hepática. La necesidad de hacer una biopsia hepática, antes y durante el tratamiento, a los pacientes con psoriasis es controvertida. Se precisan más estudios para establecer si las pruebas bioquímicas hepáticas seriadas o el propéptido del colágeno de tipo III son suficientes para detectar la hepatotoxicidad. Esta evaluación debería diferenciar entre pacientes sin factores de riesgo y pacientes con factores de riesgo, como por ejemplo, antecedentes de consumo excesivo de alcohol, elevación persistente de enzimas hepáticas, historia de enfermedad hepática, antecedentes familiares de enfermedad hepática hereditaria, diabetes mellitus, obesidad y contactos previos con medicamentos o agentes hepatotóxicos y tratamiento prolongado con metotrexato o con dosis acumuladas de 1,5 g o más.

Si el aumento de las enzimas hepáticas se mantiene, deberá considerarse una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Debido a su potencial efecto tóxico sobre el hígado, no se deben tomar otros medicamentos hepatotóxicos durante el tratamiento con metotrexato a menos que sea estrictamente necesario y se evitará o reducirá en gran medida el consumo de alcohol. Debe realizarse una monitorización más frecuente de las enzimas hepáticas en pacientes que tomen otros medicamentos hepatotóxicos concomitantemente (por ejemplo, leflunomida). Lo mismo ocurre con la administración simultánea de medicamentos hematotóxicos.

Se debe aumentar la precaución en pacientes con diabetes mellitus insulino-dependientes, ya que en casos aislados se ha desarrollado hepatocirrosis sin incremento intermitente de las transaminasas.

4. Pruebas de función renal y parcial de orina: Si aumenta la creatinina sérica, se debe reducir la dosis. Si los valores de creatinina sérica superan los 2 mg/dl, no se debe realizar el tratamiento con metotrexato. Como metotrexato se elimina

principalmente por vía renal, en caso de insuficiencia renal cabe esperar un aumento de las concentraciones séricas que podría dar lugar a reacciones adversas graves. Cuando la función renal pueda estar alterada (como en pacientes de edad avanzada), se requiere una monitorización más frecuente. Esto deberá tenerse en cuenta sobre todo cuando se administren concomitantemente medicamentos que afecten a la eliminación de metotrexato, que produzcan lesiones renales (por ejemplo, AINES) o que puedan producir potencialmente alteraciones hematopoyéticas. En presencia de factores de riesgo, como alteración de la función renal, no se recomienda la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos. La deshidratación también puede intensificar la toxicidad de metotrexato.

5. Sistema respiratorio: se debe preguntar la paciente sobre posibles disfunciones pulmonares y si es necesario, realizar una prueba de función pulmonar. Se puede producir neumonitis intersticial crónica o aguda, a menudo asociada a eosinofilia sanguínea, y se han comunicado casos de muerte. Los síntomas típicos son: disnea, tos (especialmente tos seca no productiva), dolor torácico y fiebre; los pacientes deberán controlarse en cada visita de seguimiento. Se debe informar a los pacientes sobre este riesgo de neumonitis y aconsejarles que contacten inmediatamente con su médico si presentan tos persistente o disnea. Se debe interrumpir el tratamiento con metotrexato en los pacientes con síntomas pulmonares y realizar una exploración exhaustiva (incluida la radiografía de tórax) para excluir infecciones y tumores. Si se sospecha una enfermedad pulmonar inducida por metotrexato, se debe iniciar tratamiento con corticosteroides y no se debe reinstaurar el tratamiento con metotrexato. Las enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato como la neumonitis, pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento y no son siempre completamente reversibles y han sido notificadas para todas las dosis (incluso dosis bajas de 7,5 mg/semana).

Durante el tratamiento con metotrexato, se pueden producir infecciones oportunistas incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii* que puede llegar a ser mortal. Se debe tener precaución especial en pacientes con la función pulmonar alterada. Será necesario actuar con especial cautela en presencia de infecciones crónicas inactivas (p. ej., herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B o C) debido a su posible activación.

6. Debido a su efecto sobre el sistema inmunitario, metotrexato puede alterar la respuesta a la vacunación y afectar al resultado de las pruebas inmunológicas. No se debe vacunar simultáneamente con microorganismos vivos.

7. En los pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato pueden presentarse linfomas malignos, en cuyo caso habrá que suspender el tratamiento. Si el linfoma

no muestra signos de regresión espontánea, es necesario instaurar un tratamiento citotóxico.

En pacientes con acúmulo patológico de líquido en las cavidades del cuerpo (tercer espacio), como ascitis o derrames pleurales, se puede prolongar la semivida de eliminación del plasma de metotrexato. Los derrames pleurales y la ascitis deben drenarse antes de empezar el tratamiento con metotrexato.

Situaciones que produzcan deshidratación como emesis, diarrea o estomatitis, pueden aumentar la toxicidad de metotrexato debido al aumento de niveles del agente. En estos casos, el uso de metotrexato se debe interrumpir hasta que los síntomas cesen.

Es importante identificar a los pacientes que puedan tener elevados los niveles de metotrexato durante las 48 horas posteriores al tratamiento, ya que la toxicidad de metotrexato puede ser irreversible.

La diarrea y la estomatitis ulcerosa pueden ser efectos tóxicos y requieren la interrupción del tratamiento; de lo contrario, podría producirse una enteritis hemorrágica y la muerte por perforación intestinal. Se debe interrumpir el tratamiento, si se produce hematemesis, decoloración negra de las heces o sangre en las heces. Los preparados vitamínicos y demás productos que contengan ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden reducir la eficacia de metotrexato.

Las dermatitis inducidas por radiaciones y quemaduras solares pueden reaparecer durante el tratamiento con metotrexato (la llamada "reacción de memoria"). La radiación ultravioleta y la administración simultánea de metotrexato pueden empeorar las lesiones psoriásicas.

Metotrexato puede producir disminución de la fertilidad, oligospermia, alteración de la menstruación y amenorrea en humanos, tanto durante el tratamiento como después de un corto periodo tras la finalización del mismo. Se deben tomar medidas anticonceptivas en hombres y mujeres durante el tratamiento y al menos durante los 6 meses posteriores. Los hombres deben informarse acerca de la posibilidad de la preservación del espermatozoide antes de empezar el tratamiento, ya que el tratamiento con metotrexato puede producir desórdenes graves y posiblemente irreversibles en la espermatogénesis.

El metotrexato está contraindicado durante el embarazo. Se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de la administración de metotrexato, debido a que causa embriotoxicidad, aborto y defectos fetales en humanos.

Como metotrexato pasa a la leche materna y puede causar toxicidad a los lactantes, el tratamiento está contraindicado durante el periodo de lactancia. La lactancia debe interrumpirse antes de comenzar el tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario:

Metotrexato únicamente debe ser prescrito por médicos que estén familiarizados con las distintas características del medicamento y con su mecanismo de acción. Metotrexato se administra una vez a la semana. Se debe remarcar al paciente que Metotrexato se administra solamente una vez a la semana. Se recomienda especificar un día determinado de la semana.

Metotrexato 100 mg/ml concentrado para perfusión puede ser administrado por vía intravenosa, pero no es adecuado para la administración por vía intratecal o intramuscular. Sería necesaria una dilución extrema para la administración por estas vías. Para ello, se debe utilizar una preparación con una concentración menor.

El rescate con folinato cálcico es necesario cuando metotrexato se administra a dosis que exceden los 500 mg/m² de superficie corporal y tiene que considerarse la posibilidad con dosis de 100 mg - 500 mg/m² de superficie corporal.

Posología en pacientes con tumores de trofoblasto, coriocarcinoma y mola hidatidiforme:

15-30 mg/m²/día por vía oral o intramuscular durante 5 días. Estos ciclos se pueden repetir de 3 a 5 veces, según sea necesario, con períodos de descanso entre los ciclos de una o más semanas, hasta que remita cualquier síntoma de toxicidad.

Posología en pacientes con leucemia linfocítica aguda:

- Terapia de inducción: 3,3 mg/m² intravenosa en combinación con otros agentes citostáticos una vez al día durante 4-6 semanas o 2,5 mg/kg cada dos semanas.
- Terapia de mantenimiento: 30 mg/m²/semana, dividido en 2 dosis oral o intramuscular o 2.5 mg/kg intravenoso cada 14 días.
- En niños: Se han utilizado de forma secuencial dosis de hasta 8000 mg/m² por vía intravenosa para la consolidación de la remisión y tratamiento de mantenimiento. El tratamiento por vía oral con dosis de hasta 20 mg/m²/semana, se utiliza junto con administración intravenosa e intratecal como tratamiento de mantenimiento en la profilaxis del SNC.
- En adultos: Es habitual con metotrexato utilizar un tratamiento de mantenimiento con la combinación secuencial de POMP (Vincristina, Mercaptopurina, Prednisolona, Metotrexato) y la profilaxis del SNC por vía intratecal..

Posología en pacientes con Linfosarcoma:

Los linfomas pueden responder a la administración de dosis de metotrexato de 0,625-2,5 mg/kg de peso corporal al día como parte de la poliquimioterapia, y de 90-900 mg como perfusión intravenosa, seguida de la administración de folinato de calcio.

Posología en pacientes con artritis reumatoide:

Se recomienda administrar una dosis de prueba una semana antes de iniciar el tratamiento, con el fin de detectar si se producen reacciones adversas idiosincrásicas. La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato una vez a la semana, administrados por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa u oral. La dosis oral semanal puede dividirse en tres dosis administradas en 36 horas. Dependiendo de la actividad individual de la enfermedad y de la tolerancia del paciente, la dosis inicial puede aumentarse gradualmente a razón de 2,5 mg semanales. No se debe superar una dosis semanal de 25 mg. Sin embargo, dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar con un aumento significativo de la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea. La respuesta al tratamiento puede esperarse al cabo de aproximadamente 4-8 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, la dosis deberá ser reducida progresivamente hasta alcanzar la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

Posología en pacientes con formas graves de psoriasis vulgar y artritis psoriásica:

Se recomienda administrar una dosis de prueba una semana antes de iniciar el tratamiento, con el fin de detectar si se producen reacciones adversas idiosincrásicas. La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato una vez a la semana, administrados por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa u oral. La dosis se aumentará en caso necesario, pero no se deberá superar una dosis semanal de 30 mg de metotrexato. Por lo general, se puede esperar una respuesta al tratamiento al cabo de aproximadamente 2-6 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, se reducirá la dosis progresivamente hasta alcanzar la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

Posología en niños y adolescentes con Artritis Reumatoide Juvenil (JRA) de curso poli articular:

La dosis recomendada es de 10-15 mg/m² de superficie corporal (SC) /semana. En los casos refractarios al tratamiento, la dosis semanal se puede incrementar hasta 20 mg/m² de superficie corporal /semana. Sin embargo, si se incrementa la dosis se debe aumentar la frecuencia de monitorización. Debido a que los datos de disponibles sobre la administración intravenosa en niños y adolescentes son limitados, la administración parenteral se limita a la inyección subcutánea e intramuscular. Los pacientes con artritis idiopática juvenil se derivarán siempre a una unidad reumatológica especializada en el tratamiento de niños y adolescentes. No se recomienda el uso en niños menores de 3 años debido a que los datos

disponibles de eficacia y seguridad que existen para esta población son insuficientes.

Pacientes con insuficiencia renal:

Metotrexato debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La dosis debe ajustarse como se indica:

Aclaramiento de Creatinina (ml/min) Porcentaje de la dosis que debe administrarse

> 50 100%

20-50 50%

< 20 No se debe utilizar metotrexato

Pacientes con insuficiencia hepática:

Metotrexato debe administrarse con mucha precaución, sólo si es necesario, a pacientes con enfermedades hepáticas importantes actuales o previas, especialmente si se deben al alcohol. La administración de metotrexato está contraindicada si los valores de bilirrubina son >5 mg/dl (85,5 µmol/l).

Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada se debe considerar reducir la dosis debido a la disminución de las funciones hepática y renal, así como al descenso de las reservas de folato que se produce a medida que avanza la edad.

Uso en pacientes con distribución en un tercer espacio (derrames pleurales, ascitis):

En pacientes con distribución en un tercer espacio, la semivida de metotrexato puede aumentarse hasta 4 veces su duración normal, por lo que puede ser necesario reducir la dosis o, en algunos casos, suspender la administración de metotrexato.

Vía de Administración:

Subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa y oral.

Interacciones:

Ciprofloxacino: La eliminación de metotrexato es posiblemente reducida (aumento del riesgo de toxicidad).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): No deberán proporcionarse preparados de AINEs antes o de forma concomitante con dosis altas de metotrexato. Con la administración concomitante de AINEs y metotrexato en dosis altas se han descrito concentraciones séricas de metotrexato altas y prolongadas, que causaron fallecimientos por toxicidad hematológica y digestiva graves. Se ha descrito que

los preparados de AINEs y los salicilatos redujeron la secreción tubular de metotrexato en modelos animales y pueden incrementar su toxicidad mediante el aumento de la concentración de metotrexato. Por tanto, el tratamiento concomitante con AINEs y dosis bajas de metotrexato deberá administrarse con cautela.

Leflunomida: El metotrexato combinado con leflunomida puede incrementar el riesgo de pancitopenia.

Probenecid: El probenecid reduce el transporte de los túbulos renales y deberá evitarse su uso junto con el metotrexato.

Penicilinas: Las penicilinas pueden reducir la eliminación por vía renal del metotrexato. Se ha observado toxicidad hematológica y digestiva en combinación con metotrexato en dosis altas y bajas.

Antibióticos orales: Los antibióticos orales como la tetraciclina, el cloranfenicol y los antibióticos no absorbibles de amplio espectro pueden reducir la absorción intestinal del metotrexato o interferir en la circulación enterohepática mediante la inhibición de la flora intestinal y, por tanto, la metabolización del metotrexato por parte de las bacterias. En casos aislados, se ha descrito un aumento de la mielosupresión con trimetoprima/sulfametoxazol en los pacientes tratados con metotrexato, probablemente debido a la reducción de la secreción tubular o a un efecto antifolato aditivo.

Productos antineoplásicos: Puede observarse un aumento en la toxicidad renal cuando se administran dosis altas de metotrexato en combinación con fármacos antineoplásicos potencialmente nefrotóxicos (por ejemplo, el cisplatino).

Radioterapia: El tratamiento con metotrexato y la radioterapia concomitantes pueden aumentar el riesgo de necrosis de los tejidos blandos y osteonecrosis.

Citarabina: El tratamiento concomitante con citarabina y metotrexato puede incrementar el riesgo de efectos secundarios neurológicos graves que van desde cefalea hasta parálisis, coma y episodios de tipo ictus.

Productos hepatotóxicos: No se ha estudiado el riesgo de aumento de la hepatotoxicidad con la administración concomitante de metotrexato con otros productos hepatotóxicos. Sin embargo, se ha descrito hepatotoxicidad en esos casos. Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos con efecto hepatotóxico conocido (p. ej., leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides) deberán someterse a un control estricto para la detección de signos de cualquier aumento de la hepatotoxicidad.

Alcohol: Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con metotrexato.

Teofilina: El metotrexato puede reducir la eliminación de la teofilina. Por tanto, la concentración de teofilina deberá controlarse durante el tratamiento concomitante con metotrexato.

Mercaptopurina: El metotrexato aumenta el contenido plasmático de mercaptopurina. Por tanto, la combinación de metotrexato y mercaptopurina puede precisar un ajuste de la dosis.

Fármacos con gran unión plasmática a las proteínas: El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica. Otros fármacos de gran unión, como los salicilatos, la fenilbutazona, la fenitoína y las sulfonamidas pueden incrementar la toxicidad del metotrexato por desplazamiento.

Furosemida: La administración concomitante de furosemida y metotrexato puede dar lugar al aumento de la concentración de metotrexato debido a la inhibición competitiva de la secreción tubular.

Vitaminas: Los preparados vitamínicos con ácido fólico o sus derivados pueden provocar una reducción de la respuesta al metotrexato administrado por vía sistémica, aunque las afecciones en las que exista una deficiencia de ácido fólico pueden incrementar el riesgo de toxicidad por metotrexato.

Inhibidores de la bomba de protones: Los datos bibliográficos indican que la coadministración de inhibidores de la bomba de protones y metotrexato, especialmente a dosis elevadas, puede dar lugar a niveles plasmáticos elevados y prolongados de metotrexato y/o su metabolito, llevando posiblemente a toxicidad de metotrexato.

Efectos Adversos:

Metotrexato provoca más reacciones adversas con dosis altas y repetidas, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades cancerosas.

Las categorías de frecuencias se definen del modo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Poco frecuentes: Linfoma

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Leucopenia

Poco frecuentes: Depresión de la medula ósea, trombocitopenia, anemia
Muy raras: Hipogammaglobulinemia
Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: Dolor de cabeza, mareos, fatiga, parestesia en las extremidades.
Raras: Hemiparesia
Muy raras: Irritación, disartria, afasia, letargo.
Trastornos oculares
Muy raras: Conjuntivitis, visión borrosa.
Trastornos cardiacos
Muy raras: Pericarditis, efusión pericárdica.
Trastornos vasculares
Poco frecuentes: Hemorragia nasal.
Raras: Hipotensión, tromboembolismo.
Muy raras: Vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: Neumonía, neumonitis intersticial (puede ser mortal), fibrosis intersticial.
Raras: Disnea, faringitis.
Infecciones e infestaciones
Muy raras: Neumonía por *Pneumocystis carinii*, enfermedad pulmonar obstructiva crónica intersticial, pleuritis, tos seca.
Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Estomatitis, anorexia, náusea, vómitos, diarrea.
Raras: Ulceraciones y hemorragias gastrointestinales, gingivitis, enteritis.
Muy raros: Hematemesis.
Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: Transaminasas elevadas.
Raros: Hepatitis aguda, hepatotoxicidad, fibrosis periportal, cirrosis hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: Erupción eritematosa, alopecia.
Poco frecuentes: Prurito, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica.
Raros: Fotohipersensibilidad, despigmentación, acné, urticaria, eritema multiforme, lesión dolorosa de la placa psoriásica, ulceración de la piel.
Muy raros: Equimosis, forunculosis, telangiectasia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Raros: Artralgia, mialgia, osteoporosis, aumento de los nódulos reumáticos.
Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes: Insuficiencia renal, nefropatía.
Muy raros: Disuria, azoemia, cistitis, hematuria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Poco frecuentes: Ulceración vaginal.
Raros: Disminución de la libido, impotencia, desórdenes menstruales.

Muy raros: Formación de ovocitos o células del esperma defectuosos, oligospermia transitoria, infertilidad, sangrado vaginal, ginecomastia.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infecciones.

Poco frecuentes: Infecciones oportunistas.

Raros: Herpes zoster, sepsis.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones de tipo anafiláctico.

Trastornos endocrinos

Raros: Diabetes mellitus.

Trastornos psiquiátricos

Raros: Depresión, confusión.

Condición de Venta: con formula facultativa.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con los numerales del 3.1.1., al 3.16., corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 01 de Diciembre de 2016, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

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

**MARIO FRANCISCO GUERRERO
PABÓN**
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

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