

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 14

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

14, 15, 16 y 17 DE JULIO DE 2014

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.9. MODIFICACIÓN DE LA POSOLOGÍA
 - 3.1.11. NUEVA VIA DE ADMINISTRACIÓN
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA
 - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Acta No. 14 de 2014

Página 1 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

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

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

3.1.1.1. MIFEPRISTONA

Expediente : 20076445
Radicado : 2014050291
Fecha : 2014/05/05
Interesado : Fundación Pro Bienestar Sexual y Reproductivo - PROSER
Fabricante : Sun Pharmaceuticals Ltd.

Composición: Cada tableta contiene mifepristona 200 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Acta No. 14 de 2014

Página 2 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Agente oxitócico para la interrupción del embarazo intrauterino hasta 63 días a partir de la fecha de la última menstruación, en las específicas circunstancias señaladas por la sentencia C-355 de 2006
- Preparación para la acción de los análogos de las prostaglandinas para la interrupción para la interrupción del embarazo en las específicas circunstancias señaladas en la sentencia C-355 de 2006
- Ablandamiento y dilatación del cérvix antes de la interrupción quirúrgica de embarazo en las específicas circunstancias señaladas por la sentencia C-355 de 2006.
- Inducción de parto con feto muerto.

Contraindicaciones: La mifepristona no debe emplearse en las siguientes situaciones:

- Embarazo no confirmado por examen ginecológico, ultrasonido o prueba de embarazo.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes
- Porfiria hereditaria Insuficiencia suprarrenal crónica Sospecha de o embarazo ectópico confirmado

Precauciones y Advertencias: La mifepristona no debe ser empleado en mujeres que no puedan entender los efectos del medicamento o que no puedan seguir el protocolo

Reacciones adversas:

- Sangrado uterino
- Dolor
- Náusea y vomito
- Diarrea
- Escalofrío y fiebre
- Infección

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones por emplearse solamente una dosis de mifepristona. Sin embargo, como el principal responsable del metabolismo de la mifepristona es el CYP3A4, es posible que el ketoconazol, itraconazol, eritromicina y el jugo de pomelo inhiban su metabolismo (produciendo aumento de los niveles séricos

de mifepristona). Por otra parte, la rifampicina, la dexame-tasona, la hierba de San Juan y algunos anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) pueden inducir el metabolismo de la Mifepristona (reduciendo sus niveles séricos).

Estudios realizados *in vitro*, sugieren que la administración de Mifepristona puede aumentar los niveles séricos de los medicamentos que son sustrato del CIP3A4. Como la eliminación de la Mifepristona es lenta, esta interacción se puede observar durante un tiempo prolongado después de su administración. Por lo tanto, se debe proceder con precaución cuando la Mifepristona se administra con medicamentos que son sustratos del CIP3A4 y tienen un rango terapéutico estrecho, incluyendo algunos agentes que se utilizan durante la anestesia general.

Dosificación y Grupo Etario:

- 200 mg de mifepristona por vía oral, seguidos de 800 µg de misoprostol por vía vaginal 24 horas más tarde.

Preparación para el empleo de análogos de las prostaglandinas para la interrupción del embarazo:

200 mg de mifepristona por vía oral 24 horas antes de iniciar la administración de las prostaglandinas.

- Ablandamiento y dilatación del cérvix previo a la interrupción del embarazo por aspiración manual endouterina:

200 mg de Mifepristona por vía oral 24 horas antes de realizar la aspiración manual endouterina.

- Inducción de parto con feto muerto:

200 mg de mifepristona en una dosis oral única diaria durante 2 días consecutivos.

Grupo etario: Mujeres en edad gestacional

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica. Uso exclusivo de especialista

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

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

3.1.1.2. VIMIZIM® 1mg/mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20077347
Radicado : 2014061138 / 14050992
Fecha : 2014/05/22 y 2014/05/28
Interesado : Biomarin Colombia Ltda
Fabricante : Biomarin Pharmaceutical INC, Vetter Pharma-Fertigung GmbH &Co. KG

Composición: Cada mL de Vimizim® Solución Concentrada para Infusión contiene 1 mg de Elosulfasa Alfa.

Forma farmacéutica: Solución para Infusión.

Indicaciones: Vimizim® está indicado para pacientes que padecen mucopolisacaridosis IV tipo A (MPS IVA, síndrome de Morquio tipo A)

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Anafilaxis y reacciones alérgicas graves: Como ocurre con cualquier medicamento intravenoso que contiene proteínas, es posible que se produzcan reacciones alérgicas graves de hipersensibilidad. Si se producen estas reacciones, interrumpa de inmediato la infusión e inicie el tratamiento médico correspondiente. Se debe tener precaución al momento de volver a administrar el medicamento a pacientes que experimentaron reacciones alérgicas graves durante la infusión de Vimizim®.

Reacciones a la infusión: Las reacciones a la infusión (IRs por sus siglas en inglés) se definen como reacciones que se producen luego de haber iniciado la infusión y hasta el final del día posterior a dicha infusión. Las IRs fueron las reacciones adversas más comunes que se observaron en los pacientes tratados con Vimizim® en los estudios

clínicos. Las IRs pueden incluir reacciones alérgicas. Se observaron IR graves en los estudios clínicos, como anafilaxis, hipersensibilidad y vómitos. Los síntomas más comunes de las IRs (presentadas en el $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con Vimizim[®] y el $\geq 5\%$ más en comparación con el placebo) fueron dolor de cabeza, náuseas, vómito, pirexia, escalofríos y dolor abdominal. Generalmente, las IRs fueron leves o moderadas, y la frecuencia fue mayor durante las primeras 12 semanas del tratamiento y tendió a disminuir con el transcurso del tiempo. En el caso de los pacientes que experimentaron IRs, se controlaron las infusiones posteriores mediante una tasa de infusión constante más lenta, un tratamiento con más antihistamínicos profilácticos y, en el evento de una reacción más grave, mediante el tratamiento con corticosteroides profilácticos.

Dada la probabilidad de que se produzcan IRs con Vimizim[®], los pacientes deben recibir antihistamínicos con o sin antipiréticos antes de la infusión. El manejo de las IRs debe basarse en la gravedad de la reacción e incluye la ralentización o la interrupción temporal de la infusión y/o la administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides adicionales. Si se producen IRs graves, interrumpa de inmediato la infusión de Vimizim[®] e inicie el tratamiento correspondiente. Se deben evaluar los riesgos y los beneficios de volver a administrar Vimizim luego de una reacción grave.

Compresión de la médula espinal o cervical: La compresión de la médula espinal o cervical (SCC) es una complicación conocida y grave de la MPS IVA y puede producirse como parte de la evolución natural de la enfermedad. En los ensayos clínicos, se observó SCC tanto en los pacientes que recibían Vimizim[®] como en los que recibían placebo. Se deben monitorear los signos y síntomas de la SCC en los pacientes con MPS IVA (como dolor de espalda, parálisis en las extremidades por debajo del nivel de la compresión e incontinencia urinaria o fecal) y proporcionar la atención clínica adecuada.

Reacciones adversas: Los datos que se muestran a continuación corresponden a las reacciones adversas que experimentaron los pacientes tratados con Vimizim[®] durante los ensayos clínicos.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), infrecuentes (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy infrecuentes ($< 1/10\,000$) y desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Término preferido MedDRA	Frecuencia
--	--------------------------	------------

Trastornos del sistema inmune	Anafilaxis	Poco frecuente
	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuente
	Mareos	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómito, dolor bucofaringeo, dolor en la parte superior del abdomen, dolor abdominal, náuseas	Muy frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Mialgia	Frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
Trastornos generales y del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente

Todos los pacientes tratados con Vimizim® desarrollaron anticuerpos constantes contra el fármaco. Aproximadamente el 80 % de los pacientes desarrolló anticuerpos neutralizantes capaces de inhibir la unión del fármaco al receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes. En los ensayos, se observaron mejoras constantes en las mediciones de la eficacia y reducciones del queratán sulfato (KS) en la orina con el transcurso del tiempo, a pesar de la presencia de anticuerpos contra el fármaco. No se encontraron correlaciones entre los títulos más altos de anticuerpos o la presencia de anticuerpos neutralizantes y las reducciones en las mediciones de la eficacia o la ocurrencia de anafilaxis u otras reacciones de hipersensibilidad. Se detectaron anticuerpos IgE contra Vimizim® en el ≤ 10 % de los pacientes tratados y no se han relacionado de forma consistente con la anafilaxis, o con otras reacciones de hipersensibilidad y/o con el retiro del tratamiento.

Interacciones: No se han realizado estudios relacionados con interacciones.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología: La posología recomendada es de 2 mg/kg de peso corporal de Vimizim® una vez por semana. El volumen total de la infusión se debe administrar durante aproximadamente 4 horas. Se recomienda el tratamiento previo con antihistamínicos con o sin antipiréticos de 30 a 60 minutos antes comenzar con la infusión.

Poblaciones especiales:

- Ancianos (uso geriátrico):

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Vimizim® en pacientes mayores de 65 años, y no se puede recomendar una pauta posológica alternativa para estos pacientes. Se desconoce si los pacientes mayores responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

- Uso pediátrico:

La posología para la población pediátrica es la misma que para los adultos.

Modo de administración:

Vimizim® debe diluirse con una solución de 9 mg/mL (0,9 %) de cloruro de sodio para inyección hasta obtener un volumen total de 100 mL o de 250 mL, según el peso del paciente, antes de la infusión. La solución de Vimizim® para los pacientes que pesen menos de 25 Kg no debe diluirse en bolsas de solución salina con un volumen superior a 100 mL.

Si la solución se diluye en 100 mL de solución salina, la tasa de infusión inicial debe ser de 3 ml por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: primero, aumente la tasa a 6 ml por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 6 ml por hora hasta llegar a una tasa máxima de 36 ml por hora.

Si la solución se diluye en 250 mL de solución salina, la tasa inicial será de 6 mL por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: Primero, aumente la tasa a 12 mL por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 12 mL por hora hasta llegar a una tasa máxima de 72 mL por hora.

Volúmenes y tasas de infusión recomendadas*:

Peso del paciente (kg)	Volumen de infusión total (mL)	Paso 1 Tasa de infusión inicial 0-15 minutos (mL/h)	Paso 2 15-30 minutos (mL/h)
< 25	100	3	6
≥ 25	250	6	12

Paso 3 30-45 minutos	Paso 4 45-60 minutos	Paso 5 60-75	Paso 6 75-90	Paso 7 Más de 90

(mL/h)	(mL/h)	minutos (mL/h)	minutos (mL/h)	minutos (mL/h)
12	18	24	30	36
24	36	48	60	72

* La tasa de infusión puede aumentarse según la tolerancia del paciente

Vía de Administración: Intravenosa.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica para el producto de la referencia.
- Declaración de nueva entidad química para efectos de la protección según Decreto 2085 de 2002.
- Aprobación de Inserto e Información para Prescribir versión 05/2014 V1.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para evaluar la real efectividad y seguridad del producto de la referencia, dado que se propone para el tratamiento de una patología de carácter crónica y progresiva, es necesario conocer los resultados definitivos del estudio clínico en curso MOR005, incluyendo el comportamiento de los anticuerpos contra la molécula en la eficacia y seguridad del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar la caracterización fisicoquímica completa para el producto de la referencia

3.1.1.3. DUAVIVE® 0.45 mg/20 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20077343
 Radicado : 2014061125
 Fecha : 2014/05/22
 Interesado : Pfizer S.A.S.
 Fabricante : Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Acta No. 14 de 2014

Página 9 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada tableta recubierta contiene Estrógenos conjugados 0.45mg + Bazedoxifeno 20 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas.

Indicaciones: Indicado para el uso en mujeres post-menopáusicas con útero para:

- Tratamiento de los síntomas vasomotores moderados a graves asociados con la menopausia
- Prevención de la osteoporosis post-menopáusica

Contraindicaciones:

- Tromboembolismo venoso activo o antecedentes de éste
- Tromboembolismo arterial activo o antecedentes de éste
- Hipersensibilidad a estrógenos, bazedoxifeno o a algún ingrediente
- Hemorragia uterina anormal no diagnosticada
- Cáncer de mama confirmado, sospecha o antecedentes de éste
- Neoplasia dependiente de estrógenos confirmada o sospecha de está.
- Disfunción hepática o hepatopatía confirmadas
- Deficiencia de proteína C, proteínas o antitrombina confirmada u otras enfermedades trombofílicas confirmadas
- Embarazo, mujeres que pueden quedar embarazadas y madres lactantes

Precauciones: Se debe tener precaución en pacientes con hipertrigliceridemia conocida, disfunción cardíaca o renal. Las pacientes con insuficiencia renal terminal deben ser controladas estrictamente debido a que se espera que el nivel de estrógenos circulantes aumente.

Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de ictericia colestásica asociada con el uso anterior de estrógenos o con el embarazo, en caso de reincidencia, el producto debe interrumpirse.

Los estrógenos solos pueden causar una exacerbación del asma, la epilepsia, la migraña con o sin aura y lupus eritematoso sistémico.

Advertencias: En caso de producirse un evento de tromboembolismo venoso, un accidente cerebrovascular o cuando se sospeche de los mismos, el producto debe interrumpirse inmediatamente.

Suspender el producto al menos 4 a 6 semanas antes de cirugías asociadas con aumento de riesgo de tromboembolismo, o durante períodos de inmovilización prolongada.

Las mujeres que toman el producto no deben tomar estrógenos adicionales ya que esto podría aumentar el riesgo de hiperplasia endometrial.

La seguridad del producto en mujeres premenopáusicas no se ha establecido, y no se recomienda su uso.

Si ocurre pancreatitis deberá considerarse la interrupción del producto.

Reacciones adversas:

Clase de Sistema de Órganos	Muy Frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco Frecuentes ≥1/1000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000
Infecciones e Infestaciones		Infección micótica vulvovaginal		
Trastornos Vasculares				Eventos tromboembólicos venosos (incluida trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolismo pulmonar y trombosis de vena retiniana)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal			
Trastornos hepatobiliares			Colecistitis	
Trastornos Musculoesquelético, del tejido conectivo y los huesos		Espasmos musculares		
Investigaciones		Aumento de los triglicéridos, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa		

Acta No. 14 de 2014

Página 11 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interacciones:

- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado ningún ensayo de interacción medicamentosa con EC/bazedoxifeno. Los resultados de los ensayos de monoterapia con EC o bazedoxifeno, componentes del producto, se indican a continuación:

Citocromo P450:

Los estudios in vitro e in vivo han demostrado que los estrógenos son parcialmente metabolizados por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los estrógenos. Los inductores de CYP3A4, tales como preparaciones de la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, carbamazepina y rifampina, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de estrógenos, posiblemente conllevando a disminuciones en los efectos terapéuticos y/o cambios en el perfil de sangrado uterino de la terapia con estrógenos. Los inhibidores de CYP3A4, tales como eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógenos y pueden producir efectos adversos.

Bazedoxifeno se somete poco o nada al metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP). Bazedoxifeno no induce o inhibe las actividades de las principales isoenzimas CYP. Los datos in vitro sugieren que bazedoxifeno probablemente no interactúe con los medicamentos coadministrados vía el metabolismo mediado por CYP.

Uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT):

Bazedoxifeno se somete al metabolismo por enzimas UGT en el tracto intestinal y el hígado. El metabolismo de bazedoxifeno puede aumentarse por la utilización concomitante de sustancias conocidas por inducir UGT, tales como rifampina, fenobarbital, carbamazepina y fenitoína conllevando potencialmente a disminución de las concentraciones sistémicas de bazedoxifeno. La reducción en la exposición a bazedoxifeno puede asociarse con aumento del riesgo de hiperplasia endometrial. Si el sangrado o el manchado aparecen después de algún tiempo bajo tratamiento o continúa después de que se ha interrumpido el tratamiento, deberá investigarse la razón, que puede incluir biopsia endometrial para excluir cáncer endometrial.

Ibuprofeno:

La farmacocinética de bazedoxifeno e ibuprofeno no se alteran significativamente cuando se administran concomitantemente.

Atorvastatina:

La administración concomitante de bazedoxifeno (40 mg al día) y atorvastatina (20 mg, única dosis) a mujeres postmenopáusicas sanas no afectó la farmacocinética de bazedoxifeno, atorvastatina o sus metabolitos activos.

Azitromicina:

La farmacocinética de bazedoxifeno no se alteró significativamente cuando se coadministró con azitromicina.

Hidróxido de aluminio y magnesio:

No existen interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes de los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio con bazedoxifeno.

Medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas:

Bazedoxifeno presenta alta unión a proteínas plasmáticas. Los estudios in vitro mostraron que la unión a las proteínas de warfarina, diazepam o digoxina no fue alterada por bazedoxifeno. De manera similar, la unión a proteínas de bazedoxifeno no fue alterada por estos medicamentos. Por lo tanto, interacciones medicamentosas debidas a alteraciones de la unión a proteínas entre bazedoxifeno y warfarina, diazepam o digoxina se consideran improbables.

Interacciones entre el medicamento y pruebas de laboratorio:

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, se observaron los siguientes resultados de laboratorio en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno.

- Aumento del colesterol HDL plasmático, reducción de las concentraciones del colesterol total y el colesterol LDL, aumento de las concentraciones de triglicéridos. Disminución en Lp (a) y aumento en Apo A1 y disminución en Apo B
- Disminución en la actividad de la antitrombina III y fibrinógeno
- Aumentos leves, con respecto al inicio, en la actividad plasminógena
- Ningún efecto sobre el tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protrombina, o concentraciones séricas de dímero D

Ningún cambio significativo en la glucosa en ayunas, insulina en ayunas o concentraciones de proteína C reactiva.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es estrógenos conjugados 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, tomada como una sola tableta oral, una vez al día.

Utilización en pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de EC/bazedoxifeno no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda la utilización en esta población.

Utilización en pacientes adultos mayores

EC/bazedoxifeno no se ha estudiado en mujeres mayores de 75 años de edad. En 224 mujeres incluidas en ensayos clínicos, entre 65 y 75 años de edad, no se requirieron ajustes de la dosis.

Utilización en niños

No está indicado para utilización pediátrica.

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica-Inclusión en Normas Farmacológicas
- Declaración como nueva entidad química para efectos de la protección según Decreto 2085 de 2002
- Aprobación de información para prescribir según CDS versión 3.0 de Febrero 21 de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no hay suficiente evidencia de la verdadera utilidad y ventajas en el balance riesgo beneficio de la asociación propuesta en las indicaciones solicitadas, teniendo en cuenta que en los estudios presentados no hay demostración de los beneficios adicionales en cuanto a la prevención de osteoporosis, riesgo de fracturas y el manejo de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia.

3.1.1.4. ZYKADIA® 150 mg CÁPSULAS

Expediente : 20077440
Radicado : 2014061851
Fecha : 2014/05/23
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis Pharma Stein AG

Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de ceritinib.

Forma farmacéutica: Cápsulas de gelatina dura.

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de pacientes que padecen de cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico que es positivo para la quinasa (o cinasa) del linfoma anaplásico (ALK).

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

Advertencias y Precauciones:

◆ **Hepatotoxicidad:** Controlar con análisis de laboratorio de la función hepática antes del inicio del tratamiento y, posteriormente, una vez al mes. En pacientes que presentan aumentos de transaminasas, se debe realizar un control más frecuente de las transaminasas hepáticas y la bilirrubina total, según sea apropiado desde el punto de vista clínico.

◆ **Neumonitis:** Se debe controlar a los pacientes en cuanto a síntomas pulmonares que indiquen neumonitis. Se deben excluir otras posibles causas de neumonitis y discontinuar de forma permanente el tratamiento con el producto, en pacientes a los que se diagnostique neumonitis relacionada con el tratamiento.

◆ **Prolongación del intervalo QT:** Se debe evitar el uso del producto en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito. Se debe considerar la posibilidad de realizar controles periódicos con electrocardiogramas (ECG) y controles periódicos de electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, anomalías electrolíticas, o en los pacientes que tomen medicamentos que, según se ha comprobado, prolongan el intervalo QT. Se debe discontinuar de forma permanente el tratamiento con el producto en pacientes que presenten QTc superior a 500 ms o

cambio superior a 60 ms desde el inicio y torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica, o signos/síntomas de arritmia grave. Se debe detener el tratamiento con el producto en pacientes que presenten un QTc superior a 500 ms en al menos 2 ECG distintos hasta la recuperación a niveles iniciales o hasta que el QTc sea inferior a 481 ms; luego, volver a iniciar el tratamiento con el producto, con la dosis reducida en un decremento.

◆ **Bradicardia:** Se debe evitar el uso del producto en combinación con otros fármacos que, según se ha comprobado, causan bradicardia (p. ej., betabloqueantes, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, clonidina y digoxina) en la medida de lo posible. Se deben controlar periódicamente la frecuencia cardíaca y la presión arterial. En caso de bradicardia sintomática que no sea potencialmente mortal, se debe detener el tratamiento con el producto hasta lograr la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior, evaluar el uso de medicamentos concomitantes y ajustar la dosis del producto si es necesario. Se debe discontinuar de forma permanente el tratamiento con el producto en caso de bradicardia potencialmente mortal si no se identifican medicamentos concomitantes colaboradores; sin embargo, si se relaciona con medicamentos concomitantes que, según se ha comprobado, causan bradicardia o hipotensión, es necesario detener el tratamiento con el producto hasta lograr la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior, y si el medicamento concomitante puede ajustarse o discontinuarse, volver a iniciar el tratamiento con el producto, con la dosis reducida en dos decrementos tras lograr la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior, con controles frecuentes.

Mujeres con capacidad de concebir:

◆ **Embarazo:** No se debe administrar a embarazadas, salvo que el posible beneficio supere el posible riesgo para el feto. ◆ **Lactancia:** Se debe tomar la decisión de si abstenerse de la lactancia o abstenerse del uso del producto, considerando la importancia del mismo para la madre. ◆ **Fertilidad:** Se desconoce el potencial de causar esterilidad en pacientes de ambos sexos.

Reacciones adversas:

◆ **Muy frecuentes ($\geq 10\%$):** Disminución del apetito, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, trastorno esofágico, erupción cutánea, fatiga, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa y aumento de la creatinina en sangre. ◆ **Frecuentes (1 a 10 %):** Anemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, trastorno de la vista, bradicardia, neumonitis, insuficiencia renal, deficiencia renal,

Acta No. 14 de 2014

Página 16 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

aumento de la lipasa, prolongación del intervalo QT electrocardiográfico y aumento de la bilirrubina en sangre.

♦ Poco frecuentes (0,1 a 1 %): daño hepático inducido por fármacos.

Interacciones:

♦ Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A, incluidos, entre otros, ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y nefazodona. Se debe tener precaución con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A e inhibidores de la glucoproteína P (P-gp) y controlar minuciosamente las reacciones farmacológicas adversas. ♦ Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A, incluidos, entre otros, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Se debe tener precaución con el uso concomitante de inductores de la P-gp. ♦ Se debe evitar la administración concomitante de ceritinib con sustratos de CYP3A que, según se ha comprobado, poseen índices terapéuticos estrechos (p. ej., cisaprida, pimozida y quinidina) y sustratos de CYP2C9 que, según se ha comprobado, poseen índices terapéuticos estrechos (p. ej., fenitoína y warfarina). Se debe tener precaución con el uso concomitante de sustratos de CYP2A6 y CYP2E1 y se recomienda un control minucioso de las reacciones farmacológicas adversas. ♦ Las cápsulas de Zykadia® deben tomarse con el estómago vacío. No se deben ingerir alimentos durante al menos dos horas antes de la administración de la dosis de Zykadia® y durante dos horas después de la administración de la dosis de Zykadia® ♦ A los pacientes se les debe indicar que eviten consumir toronja (pomelo) o jugo de toronja ya que estos pueden inhibir CYP3A en la pared intestinal y aumentar la biodisponibilidad de ceritinib.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

La dosis recomendada es de 750 mg tomados por vía oral una vez al día, a la misma hora cada día. La dosis máxima recomendada es de 750 mg por día.

♦ Las cápsulas de Zykadia® deben tomarse con el estómago vacío. No se deben ingerir alimentos durante al menos dos horas antes de la administración de la dosis de Zykadia® y durante dos horas después de la administración de la dosis de Zykadia®.

♦ Puede ser necesario interrumpir y/o reducir temporariamente la dosis de la terapia con Zykadia® en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. La dosis debe reducirse en decrementos de 150 mg diarios.

Acta No. 14 de 2014

Página 17 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Niños (menores de 18 años de edad): No se han establecido la seguridad y la eficacia de Zykadia® en pacientes pediátricos.

Poblaciones de pacientes especiales: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deficiencia renal leve a moderada. Se debe tener precaución en pacientes con deficiencia renal grave.

♦ Se debe tener precaución en pacientes con deficiencia hepática.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica
- Aprobación de la información para prescribir Versión 1. Fecha de Distribución 20 de Febrero de 2014.
- Aprobación de Inserto / Prospecto Internacional IPL. Fecha de Distribución 20 de Febrero de 2014.
- Aprobación de Información Sucinta BSS. Versión 1 Fecha de Distribución 20 de Febrero de 2014.
- Declaración como nueva entidad química

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información es insuficiente teniendo en cuenta que la evaluación clínica del producto es incipiente y no hay estudios fase III comparativos que permitan evaluar adecuadamente la utilidad y seguridad del producto en la indicación solicitada.

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1. BASAGLAR®

Acta No. 14 de 2014

Página 18 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20076488
Radicado : 2014050914
Fecha : 2014/04/30
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC
Fabricante : Eli Lilly and Company

Composición: Cada mL contiene insulina glargina 100 U.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable.

Indicaciones: Basaglar® está indicada para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2.

Contraindicaciones: Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la insulina glargina o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias: Cualquier cambio de insulina debe hacerse con cautela y únicamente bajo supervisión médica. Los cambios en la potencia de la insulina, tipo, fabricante, o método de administración pueden tener como resultado la necesidad de un cambio de la dosis de insulina o un ajuste en el tratamiento concomitante con agentes hipoglucemiantes orales.

La insulina glargina no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En dichos casos se recomienda la administración de insulina regular administrada por vía intravenosa.

Reacciones adversas:

Hipoglucemia severa:

Ataques severos de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden conducir a una variedad de eventos que van del daño neurológico temporal hasta el deterioro permanente de la función cerebral o la muerte. La hipoglucemia severa se ha observado en los estudios clínicos con insulina incluyendo a los estudios con insulina glargina.

Iniciación de insulina e intensificación del control de la glucosa:

La intensificación o la rápida mejoría en el control de la glucosa se han asociado con un trastorno de refracción oftalmológica reversible, transitorio, empeoramiento de la

retinopatía diabética y neuropatía periférica dolorosa aguda. Sin embargo, el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética y de neuropatía.

Lipodistrofia:

El uso de insulina a largo plazo, incluyendo Basaglar[®], puede causar lipodistrofia en el lugar de las inyecciones repetidas de insulina. La lipodistrofia incluye lipohipertrofia (engrosamiento del tejido adiposo) y lipodistrofia (adelgazamiento del tejido adiposo) y puede afectar la absorción de la insulina. Hay que rotar los sitios de inyección o de infusión de insulina dentro de la misma región para reducir el riesgo de lipodistrofia.

Edema periférico:

La insulina incluyendo Basaglar[®], puede causar retención de sodio y edema, particularmente si un control metabólico deficiente previo es mejorado por terapia intensiva con insulina.

Interacciones:

Un amplio número de medicamentos afecta el metabolismo de la glucosa y pueden requerir ajuste de la dosis de insulina.

Los siguientes son ejemplos de fármacos que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las insulinas incluyendo Basaglar[®] y por lo tanto, aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia: hipoglucemiantes orales, pramlintida, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la monoamino oxidasa, propoxifeno, pentoxifilina, salicilatos, análogos de la somatostatina y antibióticos del grupo de la sulfonamida.

Dosificación y grupo etario:

Basaglar[®] es un análogo de insulina y tiene una duración prolongada de acción. Basaglar debe ser administrada una vez al día, en cualquier momento, pero a la misma hora cada día.

El régimen de Basaglar[®] (dosis y tiempo) debe ajustarse individualmente. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Basaglar[®] también puede administrarse en forma concomitante con medicamentos hipoglucemiantes orales. La potencia de Basaglar[®] se indica en unidades.

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 la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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

Composición: Cada mL contiene insulina glargina 100 U.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable.

Indicaciones:

Basaglar® está indicada para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2.

Contraindicaciones:

Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la insulina glargina o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Cualquier cambio de insulina debe hacerse con cautela y únicamente bajo supervisión médica. Los cambios en la potencia de la insulina, tipo, fabricante, o método de administración pueden tener como resultado la necesidad de un cambio de la dosis de insulina o un ajuste en el tratamiento concomitante con agentes hipoglucemiantes orales.

La insulina glargina no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En dichos casos se recomienda la administración de insulina regular administrada por vía intravenosa.

Reacciones adversas:

Hipoglucemia severa:

Ataques severos de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden conducir a una variedad de eventos que van del daño neurológico temporal hasta el deterioro permanente de la función cerebral o la muerte. La hipoglucemia

severa se ha observado en los estudios clínicos con insulina incluyendo a los estudios con insulina glargina.

Iniciación de insulina e intensificación del control de la glucosa:

La intensificación o la rápida mejoría en el control de la glucosa se han asociado con un trastorno de refracción oftalmológica reversible, transitorio, empeoramiento de la retinopatía diabética y neuropatía periférica dolorosa aguda. Sin embargo, el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética y de neuropatía.

Lipodistrofia:

El uso de insulina a largo plazo, incluyendo Basaglar[®], puede causar lipodistrofia en el lugar de las inyecciones repetidas de insulina. La lipodistrofia incluye lipohipertrofia (engrosamiento del tejido adiposo) y lipodistrofia (adelgazamiento del tejido adiposo) y puede afectar la absorción de la insulina. Hay que rotar los sitios de inyección o de infusión de insulina dentro de la misma región para reducir el riesgo de lipodistrofia.

Edema periférico:

La insulina incluyendo Basaglar[®], puede causar retención de sodio y edema, particularmente si un control metabólico deficiente previo es mejorado por terapia intensiva con insulina.

Interacciones:

Un amplio número de medicamentos afecta el metabolismo de la glucosa y pueden requerir ajuste de la dosis de insulina.

Los siguientes son ejemplos de fármacos que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las insulinas incluyendo Basaglar[®] y por lo tanto, aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia: hipoglucemiantes orales, pramlintida, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la monoamino oxidasa, propoxifeno, pentoxifilina, salicilatos, análogos de la somatostatina y antibióticos del grupo de la sulfonamida.

Dosificación y grupo etario:

Basaglar® es un análogo de insulina y tiene una duración prolongada de acción. Basaglar debe ser administrada una vez al día, en cualquier momento, pero a la misma hora cada día.

El régimen de Basaglar® (dosis y tiempo) debe ajustarse individualmente. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Basaglar® también puede administrarse en forma concomitante con medicamentos hipoglucemiantes orales. La potencia de Basaglar® se indica en unidades.

Vía de administración: Subcutánea.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.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.

**3.1.3.2. BEFINFER® 6 MUI
BEFINFER® 12 MUI**

Expediente : 20076483
Radicado : 2014050825
Fecha : 2014/04/30
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
Fabricante : Laboratorios Clausen S.A

Composición:

Befinfer® 6 MUI: Cada Jeringa Prellenada contiene Interferón Beta 1a Recombinante Humano 6 MUI.

Befinfer® 12 MUI: Cada Jeringa Prellenada contiene Interferón Beta 1a Recombinante Humano 12 MUI.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Acta No. 14 de 2014

Página 23 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) recidivante-remitente, capaces de andar, que hayan presentado al menos 2 brotes recurrentes de disfunción neurológica (recaídas) durante los dos años anteriores

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a IFN β 1a natural o recombinante, a la albúmina humana o a cualquiera de los componentes de su formulación. IFN β 1a-r-hu está contraindicado en pacientes embarazadas, en pacientes con trastornos depresivos graves y/o ideación suicida, y en pacientes epilépticos con historia de crisis que no se controlen en forma adecuada con el tratamiento

Precauciones: Se debe informar a los pacientes de los acontecimientos más frecuentes asociados a la administración de Befinfer, incluyendo los síntomas de Síndrome pseudogripal. Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento, para disminuir en frecuencia y gravedad con el avance del tratamiento.

Los interferones deben utilizarse con precaución en los pacientes con depresión. Se sabe que existe una mayor frecuencia de depresión e ideación suicida en la población con Esclerosis Múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con IFN β 1a-r-hu que comuniquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida. Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento y tratarse en forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Debe tenerse precaución cuando se administre IFN β 1a-r-hu a pacientes con historia previa de crisis epilépticas. En los pacientes sin historia previa de crisis epilépticas, que presenten dichas crisis durante el tratamiento con IFN β 1a-r-hu, debe determinarse su base etiológica e instaurar el tratamiento anticonvulsivo adecuado, antes de reanudar el tratamiento con IFN β 1a-r-hu.

Los pacientes afectados de cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica durante el inicio del tratamiento. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento pueden ser estresantes para los pacientes cardiopatas.

En algunos pacientes se ha descrito necrosis en una zona de inyección. Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- Utilicen técnica de inyección aséptica.

- Alteren la zona de inyección cada vez que se inyecten.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de autoinyección, especialmente si se han producido reacciones en el sitio de inyección.

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de IFN β 1a-r-hu. Si el paciente presenta múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento hasta que éstas se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

Se debe informar a los pacientes sobre el potencial abortivo del IFN β 1a-r-hu.

La utilización de IFN β 1a-r-hu suele acompañarse de alteraciones analíticas. Por tanto, además de las pruebas de laboratorio que se requieran normalmente en el control del paciente con Esclerosis Múltiple, se recomienda determinar, durante el tratamiento, el recuento y fórmula de leucocitos, plaquetas y parámetros bioquímicos, incluyendo pruebas de función hepática.

Se deberá mantener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre IFN β 1a-r-hu a pacientes con insuficiencia renal o hepática graves, y en pacientes con mielo-supresión grave.

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes anti IFN β 1a-r-hu. La incidencia de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que después de 24 o 48 meses de tratamiento con 12 MUI, aproximadamente el 13-14% de los pacientes presentan anticuerpos en suero en forma persistente. La presencia de estos anticuerpos atenúa la farmacodinámica del IFN β 1a-r-hu.

Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, este desarrollo se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. Si un paciente responde escasamente al tratamiento, y tiene anticuerpos neutralizantes, el médico debe evaluar el coeficiente riesgo/beneficio de continuar el tratamiento.

La utilización de diversos análisis para detectar los anticuerpos y las diferentes definiciones de “anticuerpos positivos” limitan la capacidad para comparar la antigenicidad de distintos productos.

Reacciones adversas: Los acontecimientos adversos asociados con mayor frecuencia al tratamiento están relacionados con un síndrome pseudogripal. Los síntomas de este síndrome comunicados más frecuentemente son mialgias, fiebre, escalofrío, astenia, cefalea y náuseas. Estos síntomas suelen ser leves, y tienden a ser más importantes al comienzo del tratamiento y disminuyen su frecuencia con el tratamiento.

Es frecuente observar reacciones en el lugar de la inyección, que suelen ser leves y reversibles. De forma infrecuente se ha descrito necrosis en la zona de inyección. En todos los casos la necrosis se resolvió espontáneamente. Otros acontecimientos adversos menos frecuentes, comunicados en relación con el IFN β 1a-r-hu, incluyen diarrea, anorexia, vómitos, insomnio, vértigos, ansiedad, erupciones cutáneas, vasodilatación y palpitaciones.

La administración de interferones de tipo 1 se ha asociado en raras ocasiones a efectos indeseados graves que afectan al SNC, tales como depresión, suicidio y despersonalización, así como crisis epilépticas y arritmias.

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad.

Pueden producirse alteraciones analíticas tales como leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, elevación de los valores de GOT, GPT, γ -GT y fosfatasa alcalina. Estas alteraciones suelen ser leves, asintomáticas y reversibles.

En caso de efectos indeseados graves o persistentes, la dosis de IFN β 1a-r-hu puede reducirse o interrumpirse de forma temporal, según el criterio del médico tratante.

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica de IFN β 1a-r-hu en humanos.

Se ha descrito, en seres humanos y animales, que los interferones disminuyen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P450. Debe tenerse precaución cuando se administre IFN β 1a-r-hu asociado con medicamentos con estrecho índice terapéutico, y cuya metabolización dependa en gran manera del sistema hepático del citocromo P450, como por ejemplo antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

No se ha estudiado sistemáticamente la interacción del IFN β 1a-r-hu con los corticoides y la ACTH. Los estudios clínicos indican que los pacientes con Esclerosis Múltiple pueden recibir IFN β 1a-r-hu y corticoides o ACTH durante los brotes

Dosificación y grupo etario: Befinfer está disponible en dos concentraciones 22 µg (6 MUI) y 44 µg (12 MUI).

La posología recomendada es de 12 MUI, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea. Befinfer 22 µg (6 MUI), administrado también tres veces por semana por inyección subcutánea se recomienda para pacientes que no pueden tolerar la dosis más alta, a juicio del especialista que los trata.

El tratamiento debe instaurarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento, a fin de reducir el desarrollo de eventos adversos, se recomienda administrar 0,1 ml de la concentración de 12 MUI o 0,2 ml de la presentación de 6 MUI durante las primeras 2 semanas de tratamiento, administrar 6 MUI (0,25 ml de la presentación de 12 MUI o el total de la presentación de 6 MUI) en las semanas tercera y cuarta, y administrar el total de la dosis de 12 MUI desde la quinta semana en adelante.

No existe experiencia en niños menores de 16 años con Esclerosis Múltiple, por lo que no debe utilizarse en esta población.

Actualmente se desconoce durante cuánto tiempo se debe tratar a los pacientes. La seguridad y eficacia no se han demostrado más allá de los cuatro años de tratamiento.

Se recomienda evaluar a los pacientes al menos cada dos años en el período de los cuatro años al comienzo del tratamiento, y que el médico decida entonces de forma individualizada si es conveniente continuar o interrumpir el tratamiento.

Vía de administración: Subcutánea.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para los productos de la referencia.

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

resultados de los estudios clínicos en curso, una vez finalizados, que incluyan estudios de inmunogenicidad.

3.1.3.3. IRUXOL® SIMPLEX UNGÜENTO IRUXOL® 1.2

Expediente : 102446/ 54895
Radicado : 2014061332
Fecha : 2014/05/23
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S A
Fabricante : Abbott Laboratories do Brazil

Composición:

Cada 100 g de ungüento contiene colagenasa (clostridiopeptidasa a) 80 UI.
Cada 100 g contiene colagenasa 120 UI.

Forma farmacéutica: Ungüento tópico.

Indicaciones: Debridante.

Contraindicaciones:

- Iruxol simplex ungüento

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los ingredientes inactivos. En pacientes con quemaduras mayores

Advertencias

Debe evitarse el contacto con los ojos y con la mucosa. En los pacientes diabéticos las gangrenas secas se deben humedecer por precaución, con el fin de evitar la conversión de la lesión a grangrena húmeda. Si no se observa mejoría en la lesión después de 14 días, debe discontinuarse el tratamiento con la colagenasa. La colagenasa se debe utilizar con precaución en pacientes debilitados debido al mayor riesgo de sepsis y bacteremia / o bacterianas. La colagenasa es optimamente eficaz a un pH de 6 a 8.

- Iruxol 1.2

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. No administrar concomitantemente con detergentes y/o antisépticos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de renovar el Registro Sanitario para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el trámite de renovación del Registro Sanitario para los productos de la referencia, unificando la información, quedando así:

Indicaciones

Debridante.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes. No administrar concomitantemente con detergentes y/o antisépticos. En pacientes con quemaduras mayores.

Advertencias

Debe evitarse el contacto con los ojos y con la mucosa. En los pacientes diabéticos las gangrenas secas se deben humedecer por precaución, con el fin de evitar la conversión de la lesión a grangrena húmeda. Si no se observa mejoría en la lesión después de 14 días, debe discontinuarse el tratamiento con la colagenasa. La colagenasa se debe utilizar con precaución en pacientes debilitados debido al mayor riesgo de sepsis y bacteremia / o bacterianas. La colagenasa es optimamente eficaz a un pH de 6 a 8.

3.1.3.4. ERBITUX® 5 mg/mL

Expediente : 19953428
Radicado : 2014056631
Fecha : 2014/05/13
Fabricante : Merck KGGA - Alemania
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada mL contiene cetuximab 5 mg.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión.

Acta No. 14 de 2014

Página 29 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Erbix[®] está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

- en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada en combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica

Contraindicaciones solicitadas:

Erbix[®] está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad severas (grados 3 o 4; Instituto Nacional de Cáncer de E.U.A – Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; CTCAE) provocadas por cetuximab.

La combinación de Erbitux con productos quimioterápicos conteniendo oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) con RAS mutado en base a los ensayos comerciales disponibles.

Antes de iniciar el tratamiento combinado, deben considerarse las contraindicaciones para el uso concomitante de agentes quimioterápicos o radioterapia.

Embarazo y lactancia

El EGFR interviene en el desarrollo del feto. Observaciones limitadas en animales indican que habría pasaje de Cetuximab por la placenta, y se ha encontrado que otros anticuerpos IgG₁ atraviesan la barrera placentaria. Los datos en animales no revelaron ninguna evidencia de teratogenicidad. Sin embargo, dependiendo de la dosis, se ha observado un aumento de la incidencia de abortos. No se dispone de suficiente información de mujeres embarazadas. Se recomienda administrar Erbitux[®] durante el embarazo o a cualquier mujer que no esté usando anticoncepción adecuada sólo si el beneficio potencial justifica un riesgo potencial para el feto.

Se recomienda que las mujeres no amamenten durante el tratamiento con Erbitux[®] y hasta dos meses después de la última dosis, porque no se sabe si Erbitux[®] se excreta en la leche de pecho.

No hay datos sobre el efecto de cetuximab sobre la fertilidad humana. Los efectos sobre la fertilidad en el hombre y la mujer no han sido evaluados con estudios formales en animales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el trámite de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Acta No. 14 de 2014

Página 31 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Adicionalmente, la Sala informa al interesado que las Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias se encuentran aprobadas mediante Acta No. 11 de 2014, numeral 3.3.12.

Por último, la Sala recomienda aprobar el inserto basado en MDS (Versión 14.0), para el producto de la referencia

3.1.3.5. FABRAZYME® 35 mg

Expediente : 19951126
Radicado : 2014058624
Fecha : 2014/05/16
Fabricante : Genzyme Corporation- Hospira INC
Interesado : Sanofi - Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 35 mg de agalsidasa beta.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con la enfermedad de fabry.

Contraindicaciones: Ninguna conocida.

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 para el producto de la referencia.

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

Adicionalmente, la Sala considera que debe incluir en el ítem Contraindicaciones: “Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto”, de acuerdo con lo conceptuado en el Acta 41 No. de 2013, numeral 3.13.65.

3.1.3.6. FABRAZYME® 5 mg

Expediente : 19951125
Radicado : 2014058629
Fecha : 2014/05/16
Fabricante : Genzyme Corporation- Hospira INC.
Interesado : Sanofi - Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada frasco ampolla contiene agalsidasa beta 5 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con la enfermedad de Fabry.

Contraindicaciones: Ninguna conocida.

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 para el producto de la referencia.

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

Adicionalmente, la Sala considera que debe incluir en el ítem Contraindicaciones: “Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto”, de acuerdo con lo conceptuado en el Acta 41 No. de 2013, numeral 3.13.65.

3.1.3.7. HERCEPTIN® POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN 440 mg

Expediente : 19903070
Radicado : 2014039324
Fecha : 2014/05/19
Interesado : F. Hoffmann-La Roche Ltd. Basilea – Suiza
Fabricante : Genentech INC – Estados Unidos

Composición: Cada vial con liofilizado para reconstituir a solución inyectable contiene trastuzumab 440 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento del cáncer de mama metastásico con hiperexpresión de la proteína Her2

A) en monoterapia para el tratamiento de los pacientes que han recibido una o más pautas quimioterápicas previas para su enfermedad metastásica. Terapia combinada con docetaxel.

B) en politerapia con paclitaxel para el tratamiento de los pacientes sin quimioterapia previa para su enfermedad metastásica.

Tratamiento del cáncer de mama precoz her2 positivo tras la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede).

En el tratamiento de pacientes con carcinoma gástrico metastásico con sobreexpresión en asociación con quimioterapia, únicamente para los pacientes que demuestren aumento significativo de la expresión her2, pero no para aquellos con expresiones bajas.

Tratamiento de pacientes con carcinoma de mama precoz her2-positivo en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de herceptin adyuvante, para el carcinoma de mama localmente avanzado (incluido carcinoma inflamatorio) o tumores >2cm de diámetro.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes, embarazo y lactancia.

Pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares de cualquier indole. El tratamiento debe iniciarse siempre bajo supervisión de un medico con experiencia en el tratamiento del cáncer. Uso especialista

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 que acorde al Acta No. 08 de 2011, numeral 3.11.19., que refiere sobre concepto previo de modificaciones a los registros sanitarios de productos biológicos, se evalúe acerca de la adición del fabricante alterno: Genentech Inc. en Hillsboro, Oregon- USA para manufacturar el producto terminado en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar como fabricante alterno a Genentech Inc. con domicilio en Hillsboro, Oregon - USA, para la manufactura del producto de la referencia, por cuanto no se modifica la seguridad y eficacia del mismo.

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

3.1.3.8. LUCENTIS® 10 mg /mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19977793

Radicado : 2013134023

Fecha : 2014/06/03

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Fabricante : Novartis Pharma stein Ag. Pharmaceutical operations Scheweiz - Suiza

Composición: Cada vial con 0,23 mL contiene ranibizumab 2,3 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: La disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP). Figurando en adelante, indicaciones: (del registro) * la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular (<humedad>). * La pérdida de la visión por edema macular diabético (EMD). * Manejo de edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina de tipo no isquémico. * La disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o alguno de sus excipientes. Pacientes con infección periocular u ocular activas o sospechosas. Pacientes con inflamación intraocular activa.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los siguientes cambios solicitados para el producto de la referencia:

1. Adición de nueva presentación comercial en jeringa prellenada-PFS: "Caja con una jeringa precargada (PFS) de vidrio tipo I transparente con 0,165 mL para descargar 0,05 mL con 0,5 mg."

2. Actualización de Inserto y Declaración Sucinta:

- Inserto versión del 30 de Agosto de 2013. La actualización obedece a que esta versión corresponde a la presentación comercial en jeringa precargada (PFS).
- Declaración Sucinta versión 1,3 de 1 de marzo de 2013,

3. Proceso de manufactura: Aprobación de los cambios en el proceso únicamente de llenado de la nueva presentación comercial en jeringa precargada (PFS).

4. Adición de fabricante: Inclusión de Vetter Pharma-Fetigung GmbH & Co. KG como fabricante del producto a granel y envasador primario únicamente para la nueva presentación comercial en jeringa precargada (PFS).

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:

1. Adición de nueva presentación comercial en jeringa prellenada-PFS: "Caja con una jeringa precargada (PFS) de vidrio tipo I transparente con 0,165 mL para descargar 0,05 mL con 0,5 mg."

2. Actualización de Inserto y Declaración Sucinta:

- Inserto versión del 30 de Agosto de 2013. La actualización obedece a que esta versión corresponde a la presentación comercial en jeringa precargada (PFS).
- Declaración Sucinta versión 1,3 de 1 de marzo de 2013,

3. Proceso de manufactura: Aprobación de los cambios en el proceso únicamente de llenado de la nueva presentación comercial en jeringa precargada (PFS).

4. Adición de fabricante: Inclusión de Vetter Pharma-Fetigung GmbH & Co. KG como fabricante del producto a granel y envasador primario únicamente para la nueva presentación comercial en jeringa precargada (PFS).

Adicionalmente, la Sala recomienda incluir la nueva presentación de unidosis en la Norma Faramcológica: 11.3.14.0.N10

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

3.1.3.9. INSUGEN® N (ISOFANO)

Expediente : 20035580

Radicado : 2013095153

Fecha : 2014/06/03

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Composición: Cada mL contiene insulina humana (origen ADN recombinante) 100 UI

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.

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 si una modificación del material de envase (cambio de éste) para un producto cuyo principio activo es la INSULINA HUMANA (ORIGEN ADN RECOMBINANTE) debe ser estudiado por la Comisión Revisora, o si con solo los estudios de estabilidad serian suficientes (siendo estudiados estos por el grupo de registros sanitarios medicamentos).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, informa al interesado que la modificación del material de envase, para un producto cuyo principio activo es Insulina Humana (origen ADN recombinante), si requiere estudio por parte de ésta Sala, previa revisión técnica por parte del Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

3.1.3.10. AFLURIA[®] 0.5 mL SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 20005066
Radicado : 2014038196

Acta No. 14 de 2014

Página 38 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/04/02
Interesado : Biotoscana Farma S.A.
Fabricante : CSL Limited - Australia

Composición: Cada dosis de 0.5 mL contiene:

A/california/7/2009 (H1N1) PDM09 - cepa análoga A/california/7/2009 (NYMC X-181) 15 µg
A/TEXAS/50/2012 (H3N2) - cepa análoga A/texas/50/2012 (NYMC X-223) 15 µg
B/massachusetts/2/2012 - cepa análoga B/Massachusetts/2/2012 (nymc BX-51B) 15 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones: Prevención de la influenza causada por virus de influenza tipos A y B.

Contraindicaciones: No usar en niños menores de 5 años. Hipersensibilidad anafiláctica a una vacunación previa contra la influenza, al huevo, neomicina, polimixina B sulfato o alguno de los constituyentes o residuos traza de esta vacuna. Se debe posponer la inmunización en personas que tengan enfermedades febriles o infección aguda."

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los siguientes cambios solicitados para el producto de la referencia:

1. Actualización de la metodología de análisis de ovalbúmina, en cuanto a:
 - Introducción de un protocolo estándar para establecer y cuantificar el estándar de referencia interno de ovalbúmina.
 - Nuevo estándar de referencia interno OVA009.
2. Actualización de la especificación de ovalbúmina en producto terminado a granel < 2 µg/mL

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

1. La actualización de la metodología de análisis de ovalbúmina, en cuanto a:

Acta No. 14 de 2014

Página 39 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- **Introducción de un protocolo estándar para establecer y cuantificar el estándar de referencia interno de ovalbúmina.**

- **Nuevo estándar de referencia interno OVA009.**

2. Actualización de la especificación de ovalbúmina en producto terminado a granel < 2 µg/mL

3.1.3.11. AFLURIA® 5 mL

Expediente : 20005193
Radicado : 2014038189
Fecha : 2014/04/02
Interesado : Biotoscana

Composición: Cada mL contiene:

A/CALIFORNIA/7/2009(H1N1) - Cepa análoga A/California/7/2009 (NYMC X-181) 30 µg
A/VICTORIA/361/2011 (H3N2) - Cepa análoga A/Victoria/361/2011 (IVR-165) 30 µg
B/WISCONSIN/1/2010 - Cepa análoga B/Hubei-Wujjagang/158/2009 (NYMC BX-39)" 30 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Prevención de la influenza causada por virus de influenza tipos A y B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los huevos, a las proteínas del pollo o a cualquier constituyente o residuo de trazas de esta vacuna. Se debe posponer la inmunización en personas que hayan tenido enfermedades febriles o infección aguda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, evaluar los siguientes cambios solicitados:

1. Actualización de la metodología de análisis de ovalbúmina, en cuanto a:
 - **Introducción de un protocolo estándar para establecer y cuantificar el estándar de referencia de ovalbúmina.**
 - **Nuevo estandar de referencia interno.**

2. La especificación de ovalbúmina en producto terminado a granel < 2 µg/mL

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

1. Actualización de la metodología de análisis de ovalbúmina, en cuanto a:

- **Introducción de un protocolo estándar para establecer y cuantificar el estándar de referencia de ovalbúmina.**

- **Nuevo estandar de referencia interno.**

2. La especificación de ovalbúmina en producto terminado a granel < 2 µg/mL

3.1.3.12. PREMARIN® 0.625 mg GRAGEAS

Expediente : 205809
Radicado : 2014036132
Fecha : 2014/05/23
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada gragea contiene estrógenos conjugados USP 0,625 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Estrógeno-Terapia de Reemplazo

Contraindicaciones: Embarazo o sospecha de embarazo. Hemorragia uterina anormal sin diagnóstico cáncer de mama confirmado, antecedentes o sospecha del mismo, (excepto en mujeres apropiadamente seleccionadas que están siendo tratadas con tabletas por enfermedad metastásica). Neoplasia estrógeno dependiente, conocida o sospechada (por ejemplo, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial) enfermedad tromboembólica arterial activa o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial confirmada (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o tromboembolia venosa (como por ejemplo tromboembolia venosa profunda, embolia pulmonar). Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica. Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo deficiencia de proteína c, proteína s o antitrombina). Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

Acta No. 14 de 2014

Página 41 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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 acerca de los estudios de bioequivalencia de la nueva formulación solicitada para el producto de la referencia respecto a la que se comercializa actualmente. De igual manera solicita concepto si la nueva tableta es de liberación controlada. Dicha petición está acompañada de otras solicitudes allegada bajo el radicado de la referencia, las cuales son referidas por el interesado así:

1. Cambio de fórmula: Solicitan la aprobación de la actualización en la fórmula cuali-cuantitativa de los productos de la referencia. Aclaran que las nuevas formulaciones han demostrado ser bioequivalentes a las formulaciones que se comercializan actualmente. Las nuevas grageas utilizan una tecnología de matriz de hidrogel para alcanzar la liberación controlada de la sustancia activa (estrógenos conjugados). Los productos reformulados tienen un núcleo comprimido con la misma forma y tamaño de la formulación actualmente aprobada y una cubierta de azúcar resistente y flexible dando como resultado una gragea con la misma apariencia. Así mismo aclaran, que el cambio propuesto no tiene impacto en la calidad, seguridad y eficacia de los productos de la referencia.
2. Aprobación de Pfizer Ireland Pharmaceuticals, como emparador adicional.
3. Aprobación de material de envase y empaque.
4. Actualización de las especificaciones de producto terminado.
5. Actualización de las especificaciones de excipientes.
6. Actualización de metodologías analíticas.
7. Aprobación de presentaciones comerciales y muestras medicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos, dado que los mismo no afectan la seguridad y eficacia del producto dela referencia, así:

1. Cambio de fórmula: Actualización en la fórmula cuali-cuantitativa de los productos de la referencia.
2. Aprobación de Pfizer Ireland Pharmaceuticals, como emparador adicional.
3. Aprobación de material de envase y empaque.
4. Actualización de las especificaciones de producto terminado.
5. Actualización de las especificaciones de excipientes.
6. Actualización de metodologías analíticas.
7. Aprobación de presentaciones comerciales y muestras médicas.

Por último, la Sala da curso al Grupo de Registros Sanitarios para lo de su competencia.

3.1.3.13. PREMARIN® 0.3 mg GRAGEAS

Expediente : 19908248
Radicado : 2014036125
Fecha : 2014/05/26
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada gragea contiene estrógenos conjugados USP 0,3 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Suplencia estrogénica. prevención de la osteoporosis.

Contraindicaciones:

- Embarazo o sospecha de embarazo.
- Hemorragia uterina anormal sin diagnóstico cáncer de mama confirmada, antecedentes o sospecha del mismo, (excepto en mujeres apropiadamente seleccionadas que están siendo tratadas con tabletas por enfermedad metastásica).
- Neoplasia estrógeno dependiente, conocida o sospechada (por ejemplo, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial confirmada (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o tromboembolia venosa (como por ejemplo tromboembolia venosa profunda, embolia pulmonar).
- Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica.
- Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo deficiencia de proteína c, proteína s o antitrombina).
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

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 acerca de la bioequivalencia de la nueva formulación solicitada para el producto de la referencia respecto a la que se comercializa actualmente. De igual manera solicita concepto si la nueva tableta es de liberación

controlada. Dicha petición está acompañada de otras solicitudes allegada bajo el radicado de la referencia, las cuales son referidas por el interesado así:

1. Cambio de fórmula:

Solicitan la aprobación de la actualización en la fórmula cuali-cuantitativa de los productos de la referencia. Aclaran que las nuevas formulaciones han demostrado ser bioequivalentes a las formulaciones que se comercializan actualmente. Las nuevas grageas utilizan una tecnología de matriz de hidrogel para alcanzar la liberación controlada de la sustancia activa (estrógenos conjugados). Los productos reformulados tienen un núcleo comprimido con la misma forma y tamaño de la formulación actualmente aprobada y una cubierta de azúcar resistente y flexible dando como resultado una gragea con la misma apariencia. Así mismo aclaran, que el cambio propuesto no tiene impacto en la calidad, seguridad y eficacia de los productos de la referencia.

2. Aprobación de Pfizer Ireland Pharmaceuticals, como emparador adicional.
3. Aprobación de material de envase y empaque.
4. Actualización de las especificaciones de producto terminado.
5. Actualización de las especificaciones de excipientes.
6. Actualización de metodologías analíticas.
7. Aprobación de presentaciones comerciales y muestras medicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos, dado que los mismo no afectan la seguridad y eficacia del producto dela referencia, así:

1. Cambio de fórmula: Actualización en la fórmula cuali-cuantitativa de los productos de la referencia.
2. Aprobación de Pfizer Ireland Pharmaceuticals, como emparador adicional.
3. Aprobación de material de envase y empaque.
4. Actualización de las especificaciones de producto terminado.
5. Actualización de las especificaciones de excipientes.
6. Actualización de metodologías analíticas.
7. Aprobación de presentaciones comerciales y muestras medicas.

Por último, la Sala da curso al Grupo de Registros Sanitarios para lo de su competencia.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. ACETAMINOFEN + DICLOFENACO + CODEINA

Expediente : 20069120
Radicado : 2013128706/14045526
Fecha : 2014/05/13
Interesado : Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene acetaminofen 325 mg + diclofenaco 50 mg + codeína 30 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos respuesta al Acta No. 02 de 2014, numeral 3.1.4.3.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que mediante Acta No. 02 de 2014, numeral 3.1.4.3., se recomendó no aceptar la asociación propuesta, para el producto de la referencia y de acuerdo con la normatividad sanitaria vigente, solo procede ante su solicitud, el recurso de reposición contra la resolución que se emita con el concepto del Acta mencionada.

3.1.4.2. GATIDEX®

Expediente : 20076723
Radicado : 2014054063
Fecha : 2014/05/08
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
Fabricante : Laboratorios Poen Sacifi

Composición: Cada 100 mL de solución contiene gatifloxacina (como sesquihidrato) 300 mg, dexametasona 100 mg.

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica estéril.

Indicaciones: Está indicado en procesos inflamatorios del segmento anterior del ojo que responden al tratamiento con esteroides, asociados a infección ocular bacteriana superficial causada por microorganismos sensibles a la Gatifloxacina, o donde exista el riesgo de dicha infección. Blefaritis, blefaroconjuntivitis, conjuntivitis y queratoconjuntivitis causadas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos:

Los siguientes gérmenes son sensibles a la Gatifloxacina: Bacterias aeróbicas Gram-positivas:

Corynebacterium propinquum, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae*. Bacterias aeróbicas Gram-negativas: *Haemophilus influenzae*.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la fórmula, o a otros derivados quinolónicos. Queratitis epitelial por Herpes simple (queratitis dendrítica). Infecciones agudas de Vaccinia, Varicella y demás enfermedades virales de la córnea y conjuntiva. Infecciones micóticas y tuberculosis de las estructuras oculares. Glaucoma. Enfermedades con adelgazamiento de la córnea y esclera. El uso de esteroides está contraindicado luego de la extracción simple de un cuerpo extraño de la córnea.

Precauciones y advertencias: Precauciones y advertencias relacionadas con el embarazo, lactancia, niñez y ancianidad y cuadros clínicos específicos:

Para uso tópico oftálmico únicamente.

No debe inyectarse subconjuntivalmente, ni introducirse directamente dentro del segmento anterior del ojo. Se reportaron serias y ocasionalmente fatales reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas), luego de la primera dosis en pacientes que recibieron quinolonas sistémicas incluyendo Gatifloxacina. Algunas reacciones fueron acompañadas de: colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema, parestesias, obstrucción de las vías aéreas, disnea, urticaria y prurito. Discontinuar inmediatamente el tratamiento si ocurre una reacción alérgica con Gatifloxacina. Las reacciones de hipersensibilidad agudas serias pueden requerir un tratamiento de emergencia inmediato.

Este producto es envasado en condiciones estériles. Para prevenir la contaminación debe cuidarse de no tocar párpados, pestañas y zonas adyacentes ni ninguna otra superficie con el pico del frasco gotero. Mantener el frasco gotero cuidadosamente

Acta No. 14 de 2014

Página 46 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

cerrado.

El uso prolongado de corticoides puede provocar hipertensión intraocular y/o glaucoma con daño del nervio óptico, defectos en la agudeza y campo visual y formación de catarata subcapsular posterior. El uso prolongado de corticoides puede además suprimir la respuesta inmunitaria del huésped e incrementar la posibilidad de una infección ocular secundaria. Con el uso tópico de corticoides se han producido perforaciones de esclerótica y córnea debido a una disminución en el grosor de éstas. Si este producto es utilizado durante 10 días o más, debe controlarse la presión intraocular diariamente.

Como con otros antibióticos, su uso prolongado puede derivar en una proliferación excesiva de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Se recomienda examinar periódicamente al paciente con biomicroscopía con lámpara de hendidura, y cuando sea apropiado, utilizándose coloración con fluoresceína. Se debe interrumpir el uso del producto a la primera señal de erupción cutánea o cualquier otra reacción de hipersensibilidad.

Debe considerarse la posibilidad de infecciones fúngicas persistentes de córnea luego de un tratamiento prolongado con corticoides. El uso prolongado de Dexametasona puede resultar en opacificación del cristalino (catarata), aumento de la presión intraocular en pacientes sensibles (se aconseja el control frecuente de la presión intraocular) e infecciones secundarias.

Se han informado queratitis bacterianas asociadas con el uso de productos oftálmicos tópicos multidosis. Esos envases habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes quienes, en muchos casos habían tenido enfermedades corneales concomitantes o una lesión de la superficie epitelial ocular. Los pacientes deben ser instruidos para manipular correctamente el pico del frasco gotero evitando el contacto con el ojo y estructuras adyacentes o cualquier otra superficie. Los pacientes deben ser informados que el manipuleo inapropiado del frasco gotero puede contaminarlo provocando infecciones oculares. La utilización de productos contaminados puede causar serios daños oculares con la subsecuente disminución de la visión.

Embarazo

Dexametasona:

Los corticoides han mostrado ser teratogénicos y embriotóxicos en animales. La administración ocular de Dexametasona al 0,1% en dos grupos de conejos hembra en estado de gestación, produjo anomalías fetales con una incidencia del 15,6% y 32,3% respectivamente. Tras la administración crónica de Dexametasona en ratas, se ha

Acta No. 14 de 2014

Página 47 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

observado un retraso de crecimiento fetal y un incremento en las tasas de mortalidad. Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos con dosis de ciprofloxacina superiores a los 20 mg/kg por vía parenteral no han evidenciado ser embriotóxicos o teratogénicos.

Gatifloxacina:

No se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos que recibieron dosis orales de Gatifloxacina superiores a los 50 mg/kg/día (aproximadamente 1000 veces mayor que la dosis oftálmica máxima recomendada).

Sin embargo cuando las dosis fueron mayores a 150 mg/kg/día (aproximadamente 3000 veces mayor que la dosis oftálmica máxima recomendada) se observaron en fetos de ratas malformaciones esqueléticas o craneofaciales o retraso en la osificación, alargamiento atrial y reducción del peso fetal.

No se han efectuado estudios controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Este producto oftálmico podrá utilizarse durante el embarazo únicamente según criterio y control médico y si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto. Los recién nacidos de madres tratadas con dosis altas de corticoides durante el embarazo han sufrido signos de hipoadrenalismo.

Lactancia

Con la aplicación tópica, los corticoesteroides se absorben sistémicamente. Por lo tanto, debido al riesgo potencial de reacciones adversas por parte de la Dexametasona en los niños que lactan, se debe decidir la interrupción del tratamiento o de la lactancia considerando la importancia que este producto tenga para la madre.

Teratogénesis

No existen evidencias hasta el momento.

Carcinogénesis - Mutagénesis - Trastornos de la fertilidad

Gatifloxacina:

No se registra incremento en neoplasmas en ratones que recibieron durante 18 meses una dosis promedio de Gatifloxacina de 81 mg/kg/día en machos y 90 mg/kg/día en hembras. Estas dosis son aproximadamente 2000 veces más elevadas que la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos con un peso estimado de 50 kg, la cual es 0,04 mg/kg/día.

No hubo incremento en neoplasmas en ratas que recibieron Gatifloxacina durante 2 años con dosis promedio de 47 mg/kg/día en machos y 139 mg/kg/día en hembras (1000 y 3000 veces más altas respectivamente, que la dosis oftálmica máxima recomendada). Se observó un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de leucemia linfocítica granular en machos tratados con dosis de aproximadamente

2000 veces más altas que la dosis oftálmica máxima recomendada, aunque un alto porcentaje de regresión espontánea y la incidencia fue solo levemente superior al rango de control histórico establecido para esta especie.

En los test de toxicidad genética, Gatifloxacina fue positiva en 1 de las 5 especies utilizadas en ensayos de mutación reversa bacteriana. Gatifloxacina fue positiva en ensayos in vitro de mutación de células mamarias y aberración cromosómica. También fue positiva in vitro en la síntesis de ADN en hepatocitos en ratas, pero no en leucocitos en humanos. Gatifloxacina fue negativo en estudios in vivo en test de micronucleo en ratones, test citogénicos en ratas y en test de reparación de ADN en ratas. Estos hallazgos pueden deberse a los efectos inhibitorios de altas concentraciones sobre la eucariota tipo II ADN topoisomerasa.

No se registraron efectos adversos sobre la fertilidad o reproducción en ratas que recibieron Gatifloxacina oral en dosis superiores a 200 mg/kg/día (aproximadamente 4500 veces más alta que la dosis oftálmica máxima recomendada para este producto).

Dexametasona:

No se realizaron estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico o el efecto sobre la fertilidad

Reacciones Adversas:

Se han descrito reacciones adversas con medicamentos que asocian un esteroide y un agente anti-infeccioso, las cuales pueden atribuirse al componente esteroideo, al componente anti-infeccioso o a la asociación de ambos. No hay datos disponibles de la incidencia exacta en que se producen estas reacciones.

Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia debidos al componente anti-infeccioso fueron irritación conjuntival, lagrimeo, queratitis y conjuntivitis papilar, que ocurrieron en aproximadamente el 5 al 10% de los pacientes. Otras reacciones adversas reportadas que ocurrieron entre el 1 al 4% de los pacientes fueron quemosis, hemorragia conjuntival, ojo seco, secreción, irritación ocular, dolor ocular, edema palpebral, cefalea, ojo rojo, reducción de la agudeza visual y alteración del gusto.

Las reacciones debidas al componente esteroideo son: hipertensión intraocular. Formación de catarata subcapsular posterior. Perforación del globo ocular. Infrecuentemente se han reportado ampollas filtrantes cuando se utilizan corticoides tópicos luego de una cirugía de catarata.

En un estudio abierto realizado sobre 18 voluntarios sanos, de ambos sexos, se evaluó la seguridad clínica de la asociación de Gatifloxacina 0,3% - Dexametasona 0,1% suspensión oftálmica. Los voluntarios fueron divididos por randomización en 2 grupos, uno de 12, a quienes se les instiló durante 7 días en el ojo derecho, Gatifloxacina 0,3% - Dexametasona 0,1% suspensión oftálmica, la formulación en estudio (T1) y en el ojo izquierdo el vehículo (excipientes) empleados en dicha formulación. Al otro grupo, constituido por 6 voluntarios sanos, se les administró durante 3 días consecutivos, una suspensión oftálmica de Gatifloxacina 0,5% - Dexametasona 0,166% (T2) en el ojo derecho y el vehículo en el izquierdo. Los eventos adversos oculares registrados en todos los voluntarios a lo largo del estudio fueron de intensidad leve, cumpliéndose que T1 no tuvo efectos adversos oculares con una intensidad mayor a la producida por la administración de T2. No se presentaron eventos adversos serios o inesperados. La asociación Gatifloxacina 0,3% - Dexametasona 0,1% suspensión oftálmica estéril cumplió con los criterios de seguridad establecidos en el protocolo.

Interacciones:

Gatifloxacina:

No se condujeron estudios específicos con la Gatifloxacina oftálmica. A pesar de que se sabe que la administración sistémica de algunas quinolonas puede causar elevación en las concentraciones plasmáticas de teofilina, estudios han demostrado que la administración oral de 400 mg de Gatifloxacina dos veces al día no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de la Teofilina administrada oralmente.

Se sabe además que la administración sistémica de algunas quinolonas puede interferir en el metabolismo de la cafeína, elevar transitoriamente la creatinina sérica en pacientes en tratamiento con Ciclosporina y aumentar el efecto del anticoagulante oral Warfarina y sus derivados. A pesar de que no se han reportado interacciones clínicamente significativas, entre la administración de Gatifloxacina y Digoxina, Warfarina, Cimetidina o Midazolam sistémicos, no se han llevado a cabo estudios específicos de interacción de las drogas con Gatifloxacina.

El Sulfato Ferroso oral reduce la absorción de una dosis concomitante de 200 mg de Gatifloxacina.

Dexametasona:

Los glucocorticoides aumentan el requerimiento de salicilatos dado que aumentan el clearance plasmático de salicilato.

La eficacia terapéutica de Dexametasona es reducida por Fenitoína, Fenobarbital, Efedrina y Rifampicina. El riesgo de aumento de la presión intraocular asociado al uso prolongado de corticosteroides es más probable con el uso concomitante de

anticolinérgicos, especialmente Atropina y compuestos relacionados, en pacientes con predisposición a glaucoma de ángulo cerrado agudo.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos, niños y gerontes:

Como posología orientativa se recomienda instilar 1 ó 2 gotas cada 4 horas por un período aproximado de 7 días, o según criterio médico.

La frecuencia de la administración se deberá disminuir gradualmente según se observe la mejoría en los signos clínicos. Se deberá procurar no interrumpir el tratamiento prematuramente.

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia del producto no han sido establecidas en niños.

Empleo en geriatría

No se han observado diferencias clínicas en la seguridad y efectividad de Gatidex® entre la población de edad avanzada y otros pacientes adultos.

Intervalos de dosis

Instilar 1 ó 2 gotas cada 4 horas por un período aproximado de 7 días.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la severidad de la infección y el criterio médico, el plazo orientativo es 7 días aproximadamente.

La frecuencia de la administración se deberá disminuir gradualmente según se observe la mejoría en los signos clínicos. Se deberá procurar no interrumpir el tratamiento prematuramente.

Vía de administración: Tópica oftálmica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación.
- Inclusión en Normas Farmacológicas de la Nueva Asociación

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

Composición: Cada 100 mL de solución contiene gatifloxacina (como sesquihidrato) 300 mg, dexametasona 100 mg.

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica estéril.

Indicaciones:

Está indicado en procesos inflamatorios del segmento anterior del ojo que responden al tratamiento con esteroides, asociados a infección ocular bacteriana superficial causada por microorganismos sensibles a la Gatifloxacina, o donde exista el riesgo de dicha infección. Blefaritis, blefaroconjuntivitis, conjuntivitis y queratoconjuntivitis causadas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos:

Los siguientes gérmenes son sensibles a la Gatifloxacina: Bacterias aeróbicas Gram-positivas:

Corynebacterium propinquum, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae*. Bacterias aeróbicas Gram-negativas: *Haemophilus influenzae*.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la fórmula, o a otros derivados quinolónicos. Queratitis epitelial por Herpes simple (queratitis dendrítica). Infecciones agudas de Vaccinia, Varicella y demás enfermedades virales de la córnea y conjuntiva. Infecciones micóticas y tuberculosis de las estructuras oculares. Glaucoma. Enfermedades con adelgazamiento de la córnea y esclera. El uso de esteroides está contraindicado luego de la extracción simple de un cuerpo extraño de la córnea.

Precauciones y advertencias: Precauciones y advertencias relacionadas con el embarazo, lactancia, niñez y ancianidad y cuadros clínicos específicos:
Para uso tópico oftálmico únicamente.

No debe inyectarse subconjuntivalmente, ni introducirse directamente dentro del segmento anterior del ojo. Se reportaron serias y ocasionalmente fatales

reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas), luego de la primera dosis en pacientes que recibieron quinolonas sistémicas incluyendo Gatifloxacina. Algunas reacciones fueron acompañadas de: colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema, parestesias, obstrucción de las vías aéreas, disnea, urticaria y prurito. Discontinuar inmediatamente el tratamiento si ocurre una reacción alérgica con Gatifloxacina. Las reacciones de hipersensibilidad agudas serias pueden requerir un tratamiento de emergencia inmediato.

Este producto es envasado en condiciones estériles. Para prevenir la contaminación debe cuidarse de no tocar párpados, pestañas y zonas adyacentes ni ninguna otra superficie con el pico del frasco gotero. Mantener el frasco gotero cuidadosamente cerrado.

El uso prolongado de corticoides puede provocar hipertensión intraocular y/o glaucoma con daño del nervio óptico, defectos en la agudeza y campo visual y formación de catarata subcapsular posterior. El uso prolongado de corticoides puede además suprimir la respuesta inmunitaria del huésped e incrementar la posibilidad de una infección ocular secundaria. Con el uso tópico de corticoides se han producido perforaciones de esclerótica y córnea debido a una disminución en el grosor de éstas. Si este producto es utilizado durante 10 días o más, debe controlarse la presión intraocular diariamente.

Como con otros antibióticos, su uso prolongado puede derivar en una proliferación excesiva de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Se recomienda examinar periódicamente al paciente con biomicroscopía con lámpara de hendidura, y cuando sea apropiado, utilizándose coloración con fluoresceína. Se debe interrumpir el uso del producto a la primera señal de erupción cutánea o cualquier otra reacción de hipersensibilidad.

Debe considerarse la posibilidad de infecciones fúngicas persistentes de córnea luego de un tratamiento prolongado con corticoides. El uso prolongado de Dexametasona puede resultar en opacificación del cristalino (catarata), aumento de la presión intraocular en pacientes sensibles (se aconseja el control frecuente de la presión intraocular) e infecciones secundarias.

Se han informado queratitis bacterianas asociadas con el uso de productos oftálmicos tópicos multidosis. Esos envases habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes quienes, en muchos casos habían tenido enfermedades corneales concomitantes o una lesión de la superficie epitelial ocular. Los pacientes deben ser instruidos para manipular correctamente el pico

del frasco gotero evitando el contacto con el ojo y estructuras adyacentes o cualquier otra superficie. Los pacientes deben ser informados que el manipuleo inapropiado del frasco gotero puede contaminarlo provocando infecciones oculares. La utilización de productos contaminados puede causar serios daños oculares con la subsecuente disminución de la visión.

Embarazo

Dexametasona:

Los corticoides han mostrado ser teratogénicos y embriotóxicos en animales. La administración ocular de Dexametasona al 0,1% en dos grupos de conejos hembra en estado de gestación, produjo anomalías fetales con una incidencia del 15,6% y 32,3% respectivamente. Tras la administración crónica de Dexametasona en ratas, se ha observado un retraso de crecimiento fetal y un incremento en las tasas de mortalidad. Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos con dosis de ciprofloxacina superiores a los 20 mg/kg por vía parenteral no han evidenciado ser embriotóxicos o teratogénicos.

Gatifloxacina:

No se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos que recibieron dosis orales de Gatifloxacina superiores a los 50 mg/kg/día (aproximadamente 1000 veces mayor que la dosis oftálmica máxima recomendada).

Sin embargo cuando las dosis fueron mayores a 150 mg/kg/día (aproximadamente 3000 veces mayor que la dosis oftálmica máxima recomendada) se observaron en fetos de ratas malformaciones esqueléticas o craneofaciales o retraso en la dosificación, alargamiento atrial y reducción del peso fetal.

No se han efectuado estudios controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Este producto oftálmico podrá utilizarse durante el embarazo únicamente según criterio y control médico y si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto. Los recién nacidos de madres tratadas con dosis altas de corticoides durante el embarazo han sufrido signos de hipoadrenalismo.

Lactancia

Con la aplicación tópica, los corticoesteroides se absorben sistémicamente. Por lo tanto, debido al riesgo potencial de reacciones adversas por parte de la Dexametasona en los niños que lactan, se debe decidir la interrupción del tratamiento o de la lactancia considerando la importancia que este producto tenga para la madre.

Teratogénesis

No existen evidencias hasta el momento.

Carcinogénesis - Mutagénesis - Trastornos de la fertilidad

Gatifloxacina:

No se registra incremento en neoplasmas en ratones que recibieron durante 18 meses una dosis promedio de Gatifloxacina de 81 mg/kg/día en machos y 90 mg/kg/día en hembras. Estas dosis son aproximadamente 2000 veces más elevadas que la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos con un peso estimado de 50 kg, la cual es 0,04 mg/kg/día.

No hubo incremento en neoplasmas en ratas que recibieron Gatifloxacina durante 2 años con dosis promedio de 47 mg/kg/día en machos y 139 mg/kg/día en hembras (1000 y 3000 veces más altas respectivamente, que la dosis oftálmica máxima recomendada). Se observó un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de leucemia linfocítica granular en machos tratados con dosis de aproximadamente 2000 veces más altas que la dosis oftálmica máxima recomendada, aunque un alto porcentaje de regresión espontánea y la incidencia fue solo levemente superior al rango de control histórico establecido para esta especie.

En los test de toxicidad genética, Gatifloxacina fue positiva en 1 de las 5 especies utilizadas en ensayos de mutación reversa bacteriana. Gatifloxacina fue positiva en ensayos in vitro de mutación de células mamarias y aberración cromosómica. También fue positiva in vitro en la síntesis de ADN en hepatocitos en ratas, pero no en leucocitos en humanos. Gatifloxacina fue negativo en estudios in vivo en test de micronucleo en ratones, test citogénicos en ratas y en test de reparación de ADN en ratas. Estos hallazgos pueden deberse a los efectos inhibitorios de altas concentraciones sobre la eucariota tipo II ADN topoisomerasa.

No se registraron efectos adversos sobre la fertilidad o reproducción en ratas que recibieron Gatifloxacina oral en dosis superiores a 200 mg/kg/día (aproximadamente 4500 veces más alta que la dosis oftálmica máxima recomendada para este producto).

Dexametasona:

No se realizaron estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico o el efecto sobre la fertilidad.

Reacciones Adversas:

Acta No. 14 de 2014

Página 55 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se han descrito reacciones adversas con medicamentos que asocian un esteroide y un agente anti-infeccioso, las cuales pueden atribuirse al componente esteroideo, al componente anti-infeccioso o a la asociación de ambos. No hay datos disponibles de la incidencia exacta en que se producen estas reacciones.

Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia debidos al componente anti-infeccioso fueron irritación conjuntival, lagrimeo, queratitis y conjuntivitis papilar, que ocurrieron en aproximadamente el 5 al 10% de los pacientes. Otras reacciones adversas reportadas que ocurrieron entre el 1 al 4% de los pacientes fueron quemosis, hemorragia conjuntival, ojo seco, secreción, irritación ocular, dolor ocular, edema palpebral, cefalea, ojo rojo, reducción de la agudeza visual y alteración del gusto.

Las reacciones debidas al componente esteroideo son: hipertensión intraocular. Formación de catarata subcapsular posterior. Perforación del globo ocular. Infrecuentemente se han reportado ampollas filtrantes cuando se utilizan corticoides tópicos luego de una cirugía de catarata.

En un estudio abierto realizado sobre 18 voluntarios sanos, de ambos sexos, se evaluó la seguridad clínica de la asociación de Gatifloxacina 0,3% - Dexametasona 0,1% suspensión oftálmica. Los voluntarios fueron divididos por randomización en 2 grupos, uno de 12, a quienes se les instiló durante 7 días en el ojo derecho, Gatifloxacina 0,3% - Dexametasona 0,1% suspensión oftálmica, la formulación en estudio (T1) y en el ojo izquierdo el vehículo (excipientes) empleados en dicha formulación. Al otro grupo, constituido por 6 voluntarios sanos, se les administró durante 3 días consecutivos, una suspensión oftálmica de Gatifloxacina 0,5% - Dexametasona 0,166% (T2) en el ojo derecho y el vehículo en el izquierdo.

Los eventos adversos oculares registrados en todos los voluntarios a lo largo del estudio fueron de intensidad leve, cumpliéndose que T1 no tuvo efectos adversos oculares con una intensidad mayor a la producida por la administración de T2. No se presentaron eventos adversos serios o inesperados. La asociación Gatifloxacina 0,3% - Dexametasona 0,1% suspensión oftálmica estéril cumplió con los criterios de seguridad establecidos en el protocolo.

Interacciones:

Gatifloxacina:

No se condujeron estudios específicos con la Gatifloxacina oftálmica. A pesar de que se sabe que la administración sistémica de algunas quinolonas puede causar elevación en las concentraciones plasmáticas de teofilina, estudios han

demostrado que la administración oral de 400 mg de Gatifloxacina dos veces al día no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de la Teofilina administrada oralmente.

Se sabe además que la administración sistémica de algunas quinolonas puede interferir en el metabolismo de la cafeína, elevar transitoriamente la creatinina sérica en pacientes en tratamiento con Ciclosporina y aumentar el efecto del anticoagulante oral Warfarina y sus derivados. A pesar de que no se han reportado interacciones clínicamente significativas, entre la administración de Gatifloxacina y Digoxina, Warfarina, Cimetidina o Midazolam sistémicos, no se han llevado a cabo estudios específicos de interacción de las drogas con Gatifloxacina.

El Sulfato Ferroso oral reduce la absorción de una dosis concomitante de 200 mg de Gatifloxacina.

Dexametasona:

Los glucocorticoides aumentan el requerimiento de salicilatos dado que aumentan el clearance plasmático de salicilato.

La eficacia terapéutica de Dexametasona es reducida por Fenitoína, Fenobarbital, Efedrina y Rifampicina. El riesgo de aumento de la presión intraocular asociado al uso prolongado de corticosteroides es más probable con el uso concomitante de anticolinérgicos, especialmente Atropina y compuestos relacionados, en pacientes con predisposición a glaucoma de ángulo cerrado agudo.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos, niños y gerontes:

Como posología orientativa se recomienda instilar 1 ó 2 gotas cada 4 horas por un período aproximado de 7 días, o según criterio médico.

La frecuencia de la administración se deberá disminuir gradualmente según se observe la mejoría en los signos clínicos. Se deberá procurar no interrumpir el tratamiento prematuramente.

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia del producto no han sido establecidas en niños.

Empleo en geriatría

No se han observado diferencias clínicas en la seguridad y efectividad de Gatidex® entre la población de edad avanzada y otros pacientes adultos.

Intervalos de dosis

Instilar 1 ó 2 gotas cada 4 horas por un período aproximado de 7 días.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la severidad de la infección y el criterio médico, el plazo orientativo es 7 días aproximadamente.

La frecuencia de la administración se deberá disminuir gradualmente según se observe la mejoría en los signos clínicos. Se deberá procurar no interrumpir el tratamiento prematuramente.

Vía de administración: Tópica oftálmica.

Condición de venta: Con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 11.3.7.0.N30

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

3.1.4.3. DUOMO® HP

Expediente : 20076865
Radicado : 2014055759
Fecha : 2014/05/12
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada cápsula contiene doxazosina (en forma de Mesilato) 2 mg, Finasterida 5 mg

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina dura.

Indicaciones:

El producto Duomo HP (finasterida + doxazosina) está indicado para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (HPB) y los síntomas relacionados con la enfermedad

Acta No. 14 de 2014

Página 58 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

tales como síntomas obstructivos (disminución de la fuerza y calibre del chorro de la orina, intermitencia del chorro de la orina, goteo mostmiccional vaciado incompleto de la vejiga), síntomas irritativos (polaquiuria, nocturia, urgencia urinaria, disuria), para reducir el riesgo de retención urinaria aguda y reducción de riesgos de intervenciones quirúrgicas, como la resección transuretral de la próstata y la prostatectomía

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula.

No utilice este producto si usted tiene antecedentes de hipersensibilidad (alergia) a quinazolininas (clase química a la que pertenece la doxazosina) o cualquier componente de la fórmula

Este medicamento está contraindicado para menores de 18 años.

Este medicamento está contraindicado para uso en mujeres.

Categoría de Riesgo en embarazo X: Los estudios en animales y seres humanos han demostrado que el medicamento causa alteraciones fetales o hay evidencia de aumento en el riesgo para el feto en base a la experiencia en seres humanos o en ambos. El riesgo supera claramente cualquier posible beneficio. Se consideran peligrosos los medicamentos y sustancias incluidos en esta categoría.

Precauciones:

Los pacientes con grandes volúmenes de orina residual y/o flujo de orina drásticamente reducido, deben ser cuidadosamente monitorizados por la enfermedad urológica obstructiva.

Efectos sobre el PSA y detección de cáncer de Próstata: ningún beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con cáncer de próstata tratados con finasterida.

Los pacientes con hiperplasia prostática benigna y niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA) fueron monitoreados en estudios clínicos controlados con mediciones seriadas de PSA y biopsias prostáticas. En estos estudios, la finasterida no mostró ningún cambio de la tasa de detección de cáncer de próstata. La incidencia global de cáncer de próstata no fue significativamente diferente en los pacientes tratados con finasterida o placebo.

Se recomienda llevar a cabo tactos rectales, así como otras evaluaciones para detectar el cáncer de próstata antes de iniciar el tratamiento con finasterida y periódicamente durante el tratamiento. La concentración de PSA en el suero también se utiliza para la detección de cáncer de próstata.

Finasterida causa una reducción de aproximadamente el 50% de las concentraciones séricas de PSA en pacientes con HBP, incluso en la presencia de cáncer de próstata.

Esta reducción en los niveles de PSA en pacientes con HBP tratados con finasterida se debe considerar en la evaluación de los datos de PSA y no excluir la posibilidad de cáncer de próstata concomitante. Se espera esta reducción en todos los rangos de los valores de PSA, aunque pueden variar en cada paciente. Los pacientes típicos tratados con finasterida durante seis meses o más, los valores de PSA deberían ser duplicados en comparación con los valores normales de los pacientes no tratados. Este ajuste conserva la sensibilidad y especificidad del ensayo de PSA y mantiene su capacidad para detectar el cáncer de próstata. Cualquier aumento sostenido en los niveles de PSA en pacientes tratados con finasterida, se debe evaluar cuidadosamente, inclusive cuando no hay adherencia al tratamiento con finasterida. Al igual que con cualquier otro medicamento que sea completamente metabolizado por el hígado, la doxazosina deberá administrarse con precaución en pacientes con sospecha de insuficiencia hepática.

En el estudio clínico de la biodisponibilidad relativa de Duomo HP (doxazosina + finasterida) no se observó hipotensión postural relacionada a la medicación. Sin embargo, algunos pacientes que toman medicamentos como, por ejemplo, doxazosina, presentaron hipotensión ortostática, que puede ser percibido por la aparición de mareos, astenia y rara vez síncope, especialmente en el inicio de uso del medicamento. En este caso, el paciente debe preguntar a su médico cómo evitar estos síntomas y qué medidas se deben tomar en caso de que aparezcan.

Este medicamento contiene lactosa.

No opere maquinaria o vehículos de tracción, especialmente al inicio del tratamiento con este producto. La capacidad para llevar a cabo estas tareas puede estar afectada.

Advertencias:

Los pacientes con grandes volúmenes de orina residual y/o flujo de orina drásticamente reducido, deben ser cuidadosamente monitorizados por la enfermedad urológica obstructiva.

Efectos sobre el PSA y detección de cáncer de Próstata: ningún beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con cáncer de próstata tratados con finasterida.

Los pacientes con hiperplasia prostática benigna y niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA) fueron monitoreados en estudios clínicos controlados con mediciones seriadas de PSA y biopsias prostáticas. En estos estudios, la finasterida no mostró ningún cambio de la tasa de detección de cáncer de próstata. La incidencia global de cáncer de próstata no fue significativamente diferente en los pacientes tratados con finasterida o placebo.

Se recomienda llevar a cabo tactos rectales, así como otras evaluaciones para detectar el cáncer de próstata antes de iniciar el tratamiento con finasterida y periódicamente

durante el tratamiento. La concentración de PSA en el suero también se utiliza para la detección de cáncer de próstata.

Finasterida causa una reducción de aproximadamente el 50% de las concentraciones séricas de PSA en pacientes con HBP, incluso en la presencia de cáncer de próstata. Esta reducción en los niveles de PSA en pacientes con HBP tratados con finasterida se debe considerar en la evaluación de los datos de PSA y no excluir la posibilidad de cáncer de próstata concomitante. Se espera esta reducción en todos los rangos de los valores de PSA, aunque pueden variar en cada paciente. Los pacientes típicos tratados con finasterida durante seis meses o más, los valores de PSA deberían ser duplicados en comparación con los valores normales de los pacientes no tratados. Este ajuste conserva la sensibilidad y especificidad del ensayo de PSA y mantiene su capacidad para detectar el cáncer de próstata. Cualquier aumento sostenido en los niveles de PSA en pacientes tratados con finasterida, se debe evaluar cuidadosamente, inclusive cuando no hay adherencia al tratamiento con finasterida. Al igual que con cualquier otro medicamento que sea completamente metabolizado por el hígado, la doxazosina deberá administrarse con precaución en pacientes con sospecha de insuficiencia hepática.

En el estudio clínico de la biodisponibilidad relativa de Duomo HP (doxazosina + finasterida) no se observó hipotensión postural relacionada a la medicación. Sin embargo, algunos pacientes que toman medicamentos como, por ejemplo, doxazosina, presentaron hipotensión ortostática, que puede ser percibido por la aparición de mareos, astenia y rara vez síncope, especialmente en el inicio de uso del medicamento. En este caso, el paciente debe preguntar a su médico cómo evitar estos síntomas y qué medidas se deben tomar en caso de que aparezcan.

Reacciones adversas:

Este medicamento puede causar los efectos adversos relacionados abajo. La frecuencia con que se producen sigue en la clasificación abajo:

Reacción muy frecuente ($> 1/10$): A

Reacción frecuente ($> 1/100$ y $< 1/10$): B

Reacción inusual ($> 1/1.000$, $< 1/100$): C

Reacción Rara ($> 1/10.000$ y $< 1/1.000$): D

Reacción muy rara ($< 1/10.000$): E

Oído y laberinto: vértigo (B), tinnitus

General: Astenia (B), adinamia, hinchazón, malestar, dolor, aumento de peso.

Gastrointestinales: dolor abdominal (B), indigestión, náuseas (B), estreñimiento (B), diarrea (A), ardor, flatulencia, sequedad de boca y vómito.

Infecciones e infestaciones: síntomas de gripe, infección del tracto respiratorio (B), infección del tracto urinario.

Musculo-esquelético: dolor lumbar, artralgias, calambres, debilidad y dolor muscular.

Sistema nervioso: mareos (A), cefalea (A), somnolencia (B), mareo postural, disminución de las diversas formas de sensibilidad, sensaciones anormales en la percepción de la piel tales como ardor, parestesias, prurito, sin ninguna razón aparente, síncope, temblor.

Respiratorio: Bronquitis, disnea (B), rinitis, empeoramiento del asma, tos, epistaxis.

Vascular: Hipotensión arterial (B), hipotensión postural (B), rubor.

Hematopoyético: leucopenia, trombocitopenia.

Ojos: visión borrosa.

Hepatobiliar: colestasis hepatitis, ictericia.

Sistema inmunológico: reacción alérgica, reacciones de hipersensibilidad, incluido angioedema.

Laboratorio: pruebas de función hepática anormales.

Metabolismo y nutrición: hiporexia, aumento de peso.

Psiquiátrico: agitación, ansiedad (B), depresión, insomnio, nerviosismo.

Sistema urinario: disuria, hematuria, disfunción urinaria, polaquiuria, nicturia poliuria (B), incontinencia urinaria.

Sistema reproductivo: ginecomastia (B), la impotencia y priapismo y la eyaculación retrógrada, impotencia (B), dificultades en la eyaculación (B), aumento de las mamas (B).

Piel y anexos: alopecia, prurito, púrpura, rash cutáneo (C), urticaria.

Interacciones:

La finasterida no parece afectar significativamente el sistema metabólico ligado al citocromo P-450.

El mesilato de doxazosina se ha administrado sin ningún tipo de interacciones adversas con diuréticos, beta-bloqueadores, agentes anti-inflamatorios, antibióticos, agentes hipoglucemiantes orales, que actúan sobre el control de ácido úrico y anticoagulantes

Dosificación y Grupo Etario:

Tomar 1 capsula de Duomo HP 1 vez al día en cualquier momento del día, siempre siguiendo el mismo horario durante todo el tratamiento. La duración del tratamiento dependerá del médico prescriptor y la respuesta clínica del paciente.

Uso en ancianos: la misma dosis recomendada para los adultos jóvenes puede ser utilizada en las personas mayores. Conforme a la indicación médica, puede recomendarse el inicio de la utilización de la doxazosina en una dosis menor en

pacientes de edad avanzada. En estos casos, la asociación Duomo HP (doxazosina + finasterida) no es recomendada.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: La dosis usual puede administrarse a estos pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Este producto debe ser administrado con precaución en estos pacientes.

Uso en niños: No use este producto en niños, su seguridad y eficacia no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

Este medicamento es para uso continuo.

Vía de administración: Oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Aprobación de inserto versión No.1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia dado que en el manejo de la indicación propuesta se requiere una gama de dosificación amplia, lo que dificulta tener una asociación de dosis fija que pueda responder a las necesidades del paciente, lo anterior basado en que los estudios allegados muestran dosis variables del principio activo doxazosina entre 1 y 8 mg.

3.1.4.4. BONGRIP®

Expediente : 20077176
Radicado : 2014059221
Fecha : 2014/05/19
Interesado : LaFrancol S.A.S.
Fabricante : LaFrancol S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene naproxeno 220 mg, desloratadina 2,5 mg, fenilefrina 25 mg

Acta No. 14 de 2014

Página 63 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Naproxeno, a la desloratadina, a la fenilefrina o a alguno de los componentes de la formulación.

Precauciones: Antecedentes de enfermedad hepática o renal. Asma y/o poliposis nasal. Antecedentes desórdenes cardíacos, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral, trombosis; falla cardíaca congestiva, hipertensión arterial, arritmias. Hipertiroidismo. Hiperplasia prostática

Advertencias: No utilizar este producto si existen antecedentes de alergia al ácido acetyl salicílico u otros AINEs. No utilizar este producto concomitantemente en pacientes que ya estén tomando naproxeno, desloratadina o fenilefrina. Puede afectar la capacidad para realizar actividades que requieran alerta mental. Puede precipitar crisis anginosas. No tomar más de 2 tabletas al día.

Reacciones adversas: Reacciones de hipersensibilidad con rash, urticaria, edema, han sido descritas con la desloratadina. Boca seca, cansancio, somnolencia. Puede producir hemorragias gástricas o intestinales; este riesgo se puede incrementar en pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica, pacientes de edad avanzada, fumadores y alcohólicos. Bradicardia y disminución del gasto cardíaco

Interacciones: El naproxeno puede interactuar con Antihipertensivos, Anticoagulantes, Antiácidos. La desloratadina puede interactuar con ketoconazol, eritromicina, azitromicina, fluoxetina. La fenilefrina puede interactuar con IMAOs, agonistas alfa 2 adrenérgicos, agentes simpaticolíticos centrales, derivados del ergot, atropina.

Dosificación y Grupo Etario: Niños mayores de 12 años y adultos: Tomar 1 tableta cada 12 horas.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Sin fórmula médica

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

Acta No. 14 de 2014

Página 64 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

Composición: Cada tableta contiene naproxeno 220 mg, desloratadina 2,5 mg, fenilefrina 25 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones:

Tratamiento sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Naproxeno, a la desloratadina, a la fenilefrina o a alguno de los componentes de la formulación.

Precauciones:

Antecedentes de enfermedad hepática o renal. Asma y/o poliposis nasal. Antecedentes desórdenes cardíacos, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral, trombosis; falla cardíaca congestiva, hipertensión arterial, arritmias. Hipertiroidismo. Hiperplasia prostática

Advertencias:

No utilizar este producto si existen antecedentes de alergia al ácido acetil salicílico u otros AINEs. No utilizar este producto concomitantemente en pacientes que ya estén tomando naproxeno, desloratadina o fenilefrina. Puede afectar la capacidad para realizar actividades que requieran alerta mental. Puede precipitar crisis anginosas. No tomar más de 2 tabletas al día.

Reacciones adversas:

Reacciones de hipersensibilidad con rash, urticaria, edema, han sido descritas con la desloratadina. Boca seca, cansancio, somnolencia. Puede producir hemorragias gástricas o intestinales; este riesgo se puede incrementar en pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica, pacientes de edad avanzada, fumadores y alcohólicos. Bradicardia y disminución del gasto cardíaco.

Interacciones:

El naproxeno puede interactuar con Antihipertensivos, Anticoagulantes, Antiácidos. La desloratadina puede interactuar con ketoconazol, eritromicina,

azitromicina, fluoxetina. La fenilefrina puede interactuar con IMAOs, agonistas alfa 2 adrenérgicos, agentes simpaticolíticos centrales, derivados del ergot, atropina.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños mayores de 12 años y adultos: Tomar 1 tableta cada 12 horas.

Vía de administración:

Oral.

Condición de venta: Sin fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.6.0.0.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.

3.1.4.5. LOPERAMIDA 2 mg + SIMETICONA 125 mg

Expediente : 20077368

Radicado : 2014061487

Fecha : 2014/05/23

Interesado : Laboratorios La Santé S.A

Fabricante : Manufacturera Mundial Farmacéutica S.A.

Composición: Cada cápsula dura líquida masticable contiene loperamida 2 mg + simeticona 125 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura líquida masticable.

Indicaciones: Anti diarreico y Anti flatulento.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

- Niños menores de 12 años de edad y adultos mayores de 65 años.
- Embarazo y Lactancia.
- Pacientes en quienes se debe evitar la inhibición del peristaltismo intestinal.

Acta No. 14 de 2014

Página 66 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- No se utilice en pacientes con disentería aguda (diarrea con sangre y fiebre). De igual forma, no se utilice en pacientes con colitis ulcerativa aguda, enterocolitis bacteriana causada por organismos invasores incluidos *Salmonella* y *Shigella*, pacientes con colitis pseudomembranosa asociada con el uso de antibióticos.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento de la diarrea con este medicamento es estrictamente sintomático y debe ir acompañado de una adecuada hidratación; se deberá emplear el tratamiento específico cuando esté indicado.

- Evite la conducción de vehículos y maquinaria peligrosa hasta que no se demuestre, de manera individual, que este medicamento no desencadena somnolencia, trastornos en la coordinación o disminución del nivel de conciencia.
- Interrumpa la administración si aparece estreñimiento o distensión abdominal.

Reacciones adversas: - Reacciones de hipersensibilidad: reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico y reacción anafilactoide.

- Trastornos del sistema nervioso: anormalidad en la coordinación, disminución del nivel de conciencia, hipertensión, pérdida de conciencia, somnolencia, estupor.
- Trastornos oculares: miosis.
- Trastornos gastrointestinales: constipación, malestar abdominal, glosodinia, náusea, constipación.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema, erupción bullosa (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme), prurito, urticaria.
- Trastornos urinarios y renales: retención urinaria.
- Trastornos generales: fatiga, boca seca.

Interacciones: - La administración concomitante de Loperamida con quinidina, ritonavir, gemfibrozilo, itraconazol o ketoconazol puede incrementar los niveles plasmáticos de la Loperamida.

- El tratamiento concomitante con desmopresina oral incrementa las concentraciones plasmáticas de la desmopresina, posiblemente debido a la disminución de la motilidad gastrointestinal.
- Es de esperar que los medicamentos que tienen propiedades farmacológicas similares a la Loperamida puedan potenciar los efectos farmacológicos de ésta y que los medicamentos que aceleran el tránsito intestinal puedan disminuir su efecto.

Dosificación y Grupo Etario: Tomar o masticar 2 cápsulas duras líquidas masticables inicialmente y luego 1 con cada deposición diarreica hasta un máximo de 8 cápsulas en 24 horas.

Adultos y Niños mayores de 12 años.

Vía de administración: Oral.

Condición de venta: Venta Libre.

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva asociación
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda negar el producto de la referencia por cuanto va en contravía de lo establecido en la Norma Farmacológica 8.1.2.0.N40., mediante la cual se especifica que no se aceptan las asociaciones de antidiarreicos con antiflatulentos por no existir justificación farmacológica, y la información clínica presentada no es suficiente para desvirtuar lo anterior.

3.1.4.6. TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO + LAMIVUDINA + EFAVIRENZ

Expediente : 20071501
Radicado : 2013150665/14047026
Fecha : 2014/05/16
Interesado : Akar Colombia S.A.S.
Fabricante : Hetero Labs Limited. Unit III

Composición: Cada tableta cubierta contiene Efavirenz 600 mg, Lamivudina 300 mg, Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg

Forma farmacéutica: Tabletas Cubiertas.

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de la infección por virus de inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad y con un peso \geq 40 kg) con niveles de carga viral por debajo de 50 copias / mL de RNA del VIH en su actual terapia antirretroviral combinada durante más de tres meses.

Acta No. 14 de 2014

Página 68 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Los pacientes no deben haber experimentado fracaso virológico en cualquier terapia antirretroviral previa.

La elección de Efavirenz 600mg + Lamivudina 300mg + Tenofovir disoproxil fumarato 300mg tabletas, para tratar a pacientes infectados con VIH-1, con experiencia antirretroviral debe estar basada en pruebas individuales de resistencia viral y / o en el historial de tratamiento del paciente.

Se debe considerar las directrices oficiales de tratamiento para la infección VIH-1 (por ejemplo, la OMS).

Contraindicaciones: Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al tenofovir, a la lamivudina, al efavirenz o a cualquiera de los excipientes contenidos en la formulación. Los preparados de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras se está en tratamiento con este medicamento, debido al riesgo de la disminución de las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos del efavirenz.

Efavirenz disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol mientras voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz. Dado que este medicamento es una combinación de dosis fija, la dosis de efavirenz no puede alterarse, por lo tanto, voriconazol y Efavirenz 600mg + Lamivudina 300mg + Tenofovir disoproxil fumarato 300mg tabletas, no deben ser coadministrados. Su uso concomitante con bepridil, cisapride, midazolam, pimizide, triazolam, derivados de la ergotamina (es decir dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) está contraindicado.

Precauciones: La seguridad y la farmacocinética de efavirenz no se ha investigado en pacientes con enfermedad hepática grave. Por lo tanto Efavirenz 600mg + Lamivudina 300mg + Tenofovir disoproxil fumarato 300mg Tabletetas, sólo debe utilizarse en este grupo de pacientes si los beneficios superan los riesgos, y con una estrecha vigilancia de la seguridad.

Meses después de iniciar el tratamiento con Efavirenz, puede ocurrir un aumento de los niveles de transaminasas y puede ser más frecuentes en pacientes coinfectados con VHB y / o VHC. Se recomienda interrumpir el tratamiento si la hepatotoxicidad es sintomática, o si los niveles de transaminasas son 10 veces mayores que el límite superior normal. Se han presentado casos de Insuficiencia hepática en pacientes sin enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables. Por lo tanto se debe considerar realizar controles de las enzimas hepáticas para los pacientes sin disfunción hepática preexistente u otros factores de riesgo.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. La lamivudina y el tenofovir disoproxil fumarato también son activos contra el VHB. Por lo tanto, la suspensión de la terapia con Efavirenz 600mg + Lamivudina 300mg + Tenofovir disoproxil fumarato 300mg tabletas, en pacientes coinfectados con VIH y VHB pueden estar asociados con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. Los pacientes coinfectados con VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con Efavirenz 600mg + Lamivudin 300mg + Tenofovir disoproxil fumarato 300mg deben ser vigilados de cerca, tanto con seguimiento clínico y de análisis de laboratorio durante al menos cuatro meses después de suspender el tratamiento con este medicamento. En su caso, la reanudación de la terapia anti-hepatitis B específica puede estar justificada. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, la interrupción del tratamiento no es recomendable ya que la exacerbación post-tratamiento de la hepatitis puede provocar una descompensación hepática.

Un salpullido de leve a moderado se desarrolla muy comúnmente en las dos semanas después de iniciar el tratamiento con efavirenz y no requiere la interrupción del mismo. El salpullido generalmente desaparece en un lapso de dos semanas. Si se presenta salpullido o eritema severo, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Los efectos secundarios psiquiátricos y del sistema nervioso central son muy comunes después de iniciar el tratamiento con efavirenz. Estos síntomas suelen ocurrir dentro de la primera semana de tratamiento y generalmente se resuelven a las 4 semanas de tratamiento. Los pacientes deben ser advertidos de que si experimentan síntomas como depresión grave, psicosis o ideación suicida y deben contactar con su médico o profesional de la salud inmediatamente para determinar si los beneficios de continuar con el tratamiento superan los riesgos.

Advertencias: Este medicamento no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos que contengan alguno de los mismos componentes activos, efavirenz, lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato. No debe administrarse concomitantemente con otros análogos de citidina como emtricitabina. Tampoco debe administrarse concomitantemente con adefovir dipivoxil.

El uso de este medicamento no está recomendado en pacientes con clearance de creatinina < 50mL/min.

Reacciones adversas:

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy frecuentes: Aumento en los triglicéridos en ayunas, colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad, hipofosfatemia.

Raras: Acidosis láctica

Frecuencia no conocida: Lipodistrofia, hipopotasemia

Enfermedades del sistema linfático y sanguíneo

Poco frecuentes: Neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Muy raras: Aplasia pura de células rojas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos, síntomas nasales

Muy raras: Disnea

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Mareos

Frecuentes: Sueños anormales, alteración de la atención, dolor de cabeza, insomnio, somnolencia.

Poco frecuentes: Agitación, amnesia, ataxia, coordinación anormal, estado de confusión, convulsiones, pensamientos anormales.

Muy raras: Neuropatía periférica (parestias)

Frecuencia no conocida: Temblor.

Trastornos psiquiátricos

Común: Ansiedad y Depresión

Poco frecuentes: Inestabilidad afectiva, agresión, euforia, alucinaciones, manía, paranoia, intento de suicidio, ideación suicida.

Frecuencia no conocida: Neurosis, suicidio consumado

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Elevación de las enzimas hepáticas

Poco frecuentes: Hepatitis aguda

Frecuencia no conocida: insuficiencia hepática, esteatosis hepática

Trastornos renales y urinarios

Raras: Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi), aumento de la creatinina sérica.

Muy raras: Necrosis tubular aguda

Frecuencia no conocida: Nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda), diabetes nefrogénica insípida.

Piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción

Frecuentes: prurito, pérdida de cabello

Poco frecuentes: Eritema multiforme, síndrome de Stevens -Johnson

Frecuencia no conocida: Dermatitis fotoalérgica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia, mialgia

Frecuencia no conocida: Rabdomiolisis, osteomalacia (manifestada como dolor en los huesos y que contribuye rara vez a las fracturas), debilidad muscular, miopatía, osteonecrosis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco Frecuentes: Ginecomastia

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Visión borrosa

Trastornos del oído

Poco frecuentes: vértigo

Frecuencia no conocida: Zumbido

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos.

Frecuentes: dolor abdominal, flatulencia.

Poco frecuentes: Pancreatitis aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, malestar, fiebre.

Frecuencia no conocida: síndrome de reconstitución inmune, rubor.

Interacciones:

La coadministración de este medicamento con Didanosina no está recomendada.

Se debe evitar la administración concomitante de este medicamento con medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos, anfotericina B, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o Interleukina-2. Debido a que el Tacrolimus puede afectar la función renal, se recomienda monitorización cercana cuando se coadministra con Tenofovir Disoproxil Fumarato, uno de los principios activos de este medicamento.

Acta No. 14 de 2014

Página 72 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Efavirenz (uno de los principios activos de este medicamento, no debe ser administrado concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, bepridil o derivados del ergot, debido a que esto puede resultar en concentraciones plasmáticas alteradas de estos fármacos

Dosificación y grupo etario:

Adultos y Adolescentes: La dosis recomendada de Efavirenz 600mg + Lamivudina 300mg + Tenofovir Disoproxil Fumarato 300mg tabletas es de 1 tableta tomada por vía oral una vez al día.

Niños: Efavirenz 600mg + Lamivudina 300mg + Tenofovir Disoproxil Fumarato 300mg tabletas no está recomendado para emplear en niños menores de 12 años debido a la falta de información de seguridad y eficacia.

Ancianos: Efavirenz 600mg + Lamivudina 300mg + Tenofovir Disoproxil Fumarato 300mg tabletas debe ser administrado con precaución en pacientes ancianos.

Vía de administración: Oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.4.8., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de nueva asociación
- Aprobación de los estudios de Bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.4.8, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar la nueva asociación para el producto de la referencia, incluidos los estudios farmacocinéticos, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada tableta cubierta contiene Efavirenz 600mg, Lamivudina 300mg, Tenofovir Disoproxil Fumarato 300mg.

Forma farmacéutica: Tabletas Cubiertas

Acta No. 14 de 2014

Página 73 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de la infección por virus de inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad y con un peso \geq 40 kg) con niveles de carga viral por debajo de 50 copias/mL de RNA del VIH en su actual terapia antirretroviral combinada durante más de tres meses. Los pacientes no deben haber experimentado fracaso virológico en cualquier terapia antirretroviral previa.

La elección de Efavirenz 600mg + Lamivudina 300mg + Tenofovir disoproxil fumarato 300mg tabletas, para tratar a pacientes infectados con VIH-1, con experiencia antirretroviral debe estar basada en pruebas individuales de resistencia viral y / o en el historial de tratamiento del paciente.

Se debe considerar las directrices oficiales de tratamiento para la infección VIH-1 (por ejemplo, la OMS).

Contraindicaciones:

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al tenofovir, a la lamivudina, al efavirenz o a cualquiera de los excipientes contenidos en la formulación. Los preparados de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras se está en tratamiento con este medicamento, debido al riesgo de la disminución de las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos del efavirenz.

Efavirenz disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol mientras voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz. Dado que este medicamento es una combinación de dosis fija, la dosis de efavirenz no puede alterarse, por lo tanto, voriconazol y Efavirenz 600mg + Lamivudina 300mg + Tenofovir disoproxil fumarato 300mg tabletas, no deben ser coadministrados.

Uso concomitante con bepridil, cisapride, midazolam, pimozide, triazolam, derivados de la ergotamina (es decir dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina)

Precauciones:

La seguridad y la farmacocinética de efavirenz no se ha investigado en pacientes con enfermedad hepática grave. Por lo tanto Efavirenz 600mg + Lamivudina

experimentan síntomas como depresión grave, psicosis o ideación suicida y deben contactar con su médico o profesional de la salud inmediatamente para determinar si los beneficios de continuar con el tratamiento superan los riesgos.

Advertencias:

Este medicamento no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos que contengan alguno de los mismos componentes activos, efavirenz, lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato. No debe administrarse concomitantemente con otros análogos de citidina como emtricitabina. Tampoco debe administrarse concomitantemente con adefovir dipivoxil.

El uso de este medicamento no está recomendado en pacientes con clearance de creatinina < 50mL/min.

Efectos adversos:

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy frecuentes: Aumento en los triglicéridos en ayunas, colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad, hipofosfatemia.

Raras: Acidosis láctica

Frecuencia no conocida: Lipodistrofia, hipopotasemia

Enfermedades del sistema linfático y sanguíneo

Poco frecuentes: Neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Muy raras: Aplasia pura de células rojas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos, síntomas nasales

Muy raras: Disnea

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Mareos

Frecuentes: Sueños anormales, alteración de la atención, dolor de cabeza, insomnio, somnolencia.

Poco frecuentes: Agitación, amnesia, ataxia, coordinación anormal, estado de confusión, convulsiones, pensamientos anormales.

Muy raras: Neuropatía periférica (parestesias)

Frecuencia no conocida: Temblor

Trastornos psiquiátricos

Común: Ansiedad y Depresión

Poco frecuentes: Inestabilidad afectiva, agresión, euforia, alucinaciones, manía, paranoia, intento de suicidio, ideación suicida.

Frecuencia no conocida: Neurosis, suicidio consumado

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Elevación de las enzimas hepáticas

Poco frecuentes: Hepatitis aguda

Frecuencia no conocida: insuficiencia hepática, esteatosis hepática

Trastornos renales y urinarios

Raras: Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi), aumento de la creatinina sérica.

Muy raras: Necrosis tubular aguda

Frecuencia no conocida: Nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda), diabetes nefrogénica insípida.

Piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción

Frecuentes: prurito, pérdida de cabello

Poco frecuentes: Eritema multiforme, síndrome de Stevens -Johnson

Frecuencia no conocida: Dermatitis fotoalérgica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia, mialgia

Frecuencia no conocida: Rabdomiolisis, osteomalacia (manifestada como dolor en los huesos y que contribuye rara vez a las fracturas), debilidad muscular, miopatía, osteonecrosis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco Frecuentes: Ginecomastia

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Visión borrosa

Trastornos del oído

Poco frecuentes: vértigo

Frecuencia no conocida: Zumbido

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos

Frecuentes: dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes: Pancreatitis aguda

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: Fatiga, malestar, fiebre
Frecuencia no conocida: síndrome de reconstitución inmune, rubor.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y Adolescentes:

La dosis recomendada de Efavirenz 600mg + Lamivudina 300mg + Tenofovir Disoproxil Fumarato 300mg tabletas es de 1 tableta tomada por vía oral una vez al día.

Niños:

Efavirenz 600mg + Lamivudina 300mg + Tenofovir Disoproxil Fumarato 300mg tabletas no está recomendado para emplear en niños menores de 12 años debido a la falta de información de seguridad y eficacia.

Ancianos:

Efavirenz 600mg + Lamivudina 300mg + Tenofovir Disoproxil Fumarato 300mg tabletas debe ser administrado con precaución en pacientes ancianos

Interacciones: La coadministración de este medicamento con Didanosina no está recomendada.

Se debe evitar la administración concomitante de este medicamento con medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos, anfotericina B, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o Interleukina-2. Debido a que el Tacrolimus puede afectar la función renal, se recomienda monitorización cercana cuando se coadministra con Tenofovir Disoproxil Fumarato, uno de los principios activos de este medicamento.

Efavirenz (uno de los principios activos de este medicamento) no debe ser administrado concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, bepridil o derivados del Ergot, debido a que esto puede resultar en concentraciones plasmáticas alteradas de estos fármacos

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N30

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

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. FLIXOTIDE NEBULES

Expediente : 20076318
Radicado : 2014049083
Fecha : 2014/04/28
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd

Composición: Propionato de fluticasona (micronizado) 0.5 mg/2mL

Forma Farmacéutica: Suspensión para inhalación.

Indicaciones:
Asma.

Flixotide exhibe un marcado efecto antiinflamatorio en los pulmones.

Reduce los síntomas y exacerbaciones del asma en los pacientes tratados previamente con algún broncodilatador solo o con otra terapia profiláctica.

Por lo general, los episodios sintomáticos relativamente breves pueden tratarse con broncodilatadores de rápida acción, pero los pacientes que presentan exacerbaciones con una duración más prolongada requieren adicionalmente, y tan pronto como sea posible, una terapia con corticoesteroides para controlar la inflamación.

- Adultos y adolescentes mayores de 16 años de edad:

Tratamiento profiláctico en casos de asma severa (Pacientes que requieren tratamiento con dosis altas de corticoesteroides inhalados u orales):

Al introducir la terapia con alguna formulación Flixotide para inhalación, muchos pacientes que dependen de corticoesteroides sistémicos, para controlar sus síntomas adecuadamente, podrían eliminar o reducir significativamente su requerimiento de corticoesteroides orales.

Tratamiento de exacerbaciones agudas de asma:

En forma más conveniente, puede cubrirse la dosis subsiguiente de mantenimiento con el uso de un inhalador presurizado de dosis medidas o con una formulación en polvo.

- Niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad:

Tratamiento de exacerbaciones agudas de asma:

En forma más conveniente, puede cubrirse la dosis subsiguiente de mantenimiento con el uso de un inhalador presurizado de dosis medidas o con una formulación en polvo.

Contraindicaciones: Se contraindica en los pacientes con un historial de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Precauciones y Advertencias:

El uso más frecuente de beta₂ agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse una titulación ascendente de la dosis de corticoesteroides. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Los efectos sistémicos pueden presentarse con cualquier corticoesteroide inhalado, particularmente a dosis altas prescritas por periodos prolongados; hay una probabilidad mucho menor de que ocurran estos efectos al administrar corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por tanto, es importante titular la dosis de corticoesteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz.

Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentran bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados.

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a una terapia con alguna formulación flixotide para inhalación, deben recibir un cuidado especial. Además, debe vigilarse periódicamente su función corticosuprarrenal.

Después de introducir la terapia con flixotide para inhalación, se debe suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que porten una tarjeta de alerta que indique la posible necesidad de terapia adicional con esteroides en situaciones de estrés.

Siempre debe considerarse la posibilidad de que se presente insuficiencia suprarrenal en situaciones de emergencia (incluyendo cirugía), y también en situaciones que pueden producir estrés, especialmente en pacientes tomando dosis altas durante tiempos prolongados. Debe considerarse un tratamiento adicional con corticoesteroides apropiado de acuerdo al estado clínico.

En forma similar, al hacer la transferencia del tratamiento con esteroides sistémicos a la terapia con la formulación para inhalación, se podrían enmascarar algunas alergias, como eczema y rinitis alérgica previamente controladas con el fármaco sistémico.

El tratamiento con flixotide no debe suspenderse de manera abrupta.

En muy raras ocasiones han surgido comunicaciones de aumentos en los niveles de glucosa sanguínea. Esto debe tomarse en cuenta cuando se prescriba la formulación a pacientes con un historial de diabetes mellitus.

Al igual que con todos los corticoesteroides inhalados, es necesario tener un cuidado especial en los pacientes que padecen tuberculosis pulmonar activa o latente.

Durante su uso posterior a la comercialización, han surgido comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben concomitantemente propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides, con inclusión de síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides.

Como ocurre con otras terapias por inhalación, después de la dosificación puede presentarse broncoespasmo paradójico con aumento inmediato de sibilancias. Esto deberá tratarse inmediatamente con broncodilatadores inhalados de acción rápida. Debe discontinuarse inmediatamente Flixotide Nebules, previa evaluación del paciente, e instituir tratamiento alternativo si se considera necesario.

Flixotide Nebules es una formulación que no debe emplearse sola para aliviar los síntomas resultantes de broncoespasmos agudos, cuando también se requiere algún agente broncodilatador de acción corta (p.ej. salbutamol). La formulación Flixotide Nebules fue creada para administrarse como tratamiento diario regular y como terapia antiinflamatoria para aliviar las exacerbaciones agudas de asma.

El asma severa requiere una evaluación médica regular, ya que podría ser potencialmente mortal. Si se presenta un súbito agravamiento de los síntomas, puede requerirse un aumento en la dosificación de corticoesteroides, los cuales deberán administrarse bajo supervisión médica urgente.

La formulación Flixotide Nebules no sustituye a los corticoesteroides orales o inyectables en situaciones de emergencia.

Se debe prevenir a los pacientes bajo tratamiento con Flixotide para nebulización de que, en caso de sufrir algún deterioro en su estado clínico, no deben aumentar la dosis ni la frecuencia de administración, pero deben buscar asesoría médica.

Se recomienda administrar la formulación Flixotide para nebulización a través de una boquilla, con el fin de evitar la posibilidad de que el paciente sufra cambios atróficos en su piel facial, los cuales pueden tener lugar como resultado del uso prolongado de una mascarilla.

Cuando se use una mascarilla, debe protegerse la piel expuesta con alguna crema protectora o a través de un lavado facial después de su uso.

La terapia prolongada con la formulación para inhalación Flixotide Nebules debe reducirse gradualmente, bajo supervisión médica, y no interrumpirse de manera abrupta

Reacciones adversas:

Más adelante se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como:

- Muy común ($\geq 1/10$),
- Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- No común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$),
- Rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$)
- Muy rara ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados.

Por lo general, los eventos muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

- Infecciones e infestaciones

Muy común: Candidiasis de boca y garganta.

Algunos pacientes presentan candidiasis de boca y garganta (estomatitis candidiásica).

Para estos pacientes podría ser útil enjuagarse la boca con agua después de emplear su medicación. La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antimicótica tópica, administrada concomitantemente con Flixotide.

Raros: Candidiasis esofágica

- Trastornos del sistema inmunitario

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:

No comunes: Reacciones de hipersensibilidad cutánea.

Muy raros: Angioedema (principalmente edema facial y bucofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea o broncoespasmo, o ambos) y reacciones anafilácticas.

- Trastornos endocrinos

Los posibles efectos sistémicos incluyen:

Muy raros: Síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma.

- Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy raro: Hiperglucemia

Acta No. 14 de 2014

Página 83 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Trastornos psiquiátricos

Muy raros: Ansiedad, trastornos del sueño y cambios en la conducta, con inclusión de hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: Ronquera.

En algunos pacientes, la formulación Flixotide para inhalación puede ocasionar ronquera. Podría ser útil enjuagarse la boca con agua inmediatamente después de cada inhalación.

Muy raro: Broncoespasmo paradójico.

- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Común: Contusiones

Interacciones: En circunstancias normales, se alcanzan concentraciones bajas de propionato de fluticasona en el plasma después de la dosificación por inhalación, debido al amplio metabolismo de primer paso y al alto grado de depuración sistémica mediada por el citocromo P450 3A4 en el intestino e hígado. Por tanto, es improbable que haya lugar a interacciones medicamentosas, clínicamente significativas, mediadas por el propionato de fluticasona.

Un estudio sobre interacciones medicamentosas, realizado en sujetos sanos, mostró que el ritonavir (un inhibidor altamente potente del citocromo P450 3A4) puede aumentar significativamente las concentraciones de propionato de fluticasona en el plasma, dando como resultado una evidente reducción en las concentraciones de cortisol sérico. Durante su uso posterior a la comercialización, han surgido comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben concomitantemente propionato de fluticasona intranasal o inhalado y ritonavir, dando como resultado efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides, con inclusión de síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides.

Los estudios han demostrado que otros agentes inhibidores del citocromo P450 3A4 producen aumentos insignificantes (eritromicina) y leves (ketoconazol) en la exposición sistémica al propionato de fluticasona, sin reducciones evidentes en las concentraciones de cortisol sérico. Sin embargo, se recomienda tener cuidado al coadministrar inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (p.ej., ketoconazol), ya que existe un riesgo potencial de que aumente el grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona.

Dosificación y Grupo Etario: Se debe concienciar a los pacientes de la naturaleza profiláctica de la terapia con Flixotide para inhalación, así como del hecho de que deben tomarla periódicamente, aún cuando sean asintomáticos.

La formulación Flixotide Nebules debe administrarse a través del aerosol producido por un nebulizador a chorro, siguiendo las instrucciones de un médico. Debido a que la cantidad de fármaco entregado podría verse afectada por una diversidad de factores, favor de consultar las instrucciones recomendadas por el fabricante del equipo nebulizador.

Por lo general, no se recomienda utilizar Flixotide Nebules con nebulizadores ultrasónicos.

La formulación Flixotide para nebulización no debe inyectarse.

La formulación Flixotide para nebulización fue creada para administrarse por inhalación oral. Se recomienda utilizar alguna boquilla. Si se necesita emplear alguna mascarilla, podría ocurrir inhalación nasal.

Durante el tratamiento del asma, se alcanza la máxima mejoría una vez que transcurren de cuatro a siete días de tratamiento. Sin embargo, se ha demostrado que en los pacientes que no habían recibido previamente esteroides inhalados, Flixotide exhibe efectos terapéuticos inmediatamente después de transcurrir las primeras 24 horas posteriores al inicio del tratamiento.

Si el paciente considera que el alivio proporcionado por el tratamiento con broncodilatador de acción corta se vuelve menos eficaz, o que necesita más inhalaciones de lo normal, debe buscar atención médica.

Para optimizar la administración de pequeños volúmenes de suspensión, o si se desea prolongar el tiempo de entrega, la suspensión Flixotide para nebulización puede diluirse con cloruro de sodio para inyección inmediatamente antes de usarse.

Como muchos nebulizadores operan suministrando un flujo continuo, es probable que el fármaco nebulizado se libere en el medio ambiente local. Por tanto, Flixotide Nebules debe administrarse en una habitación bien ventilada, particularmente en los hospitales que albergan varios pacientes que podrían estar utilizando nebulizadores al mismo tiempo.

Asma:

- Adultos y adolescentes mayores de 16 años de edad

500 a 2000 microgramos dos veces al día.

- Niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad

1000 microgramos dos veces al día.

Los pacientes deben recibir una dosis inicial de Flixotide para nebulización que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad. Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

Para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de asma, se recomienda emplear una dosis que se encuentre dentro del límite superior del rango de dosificación, por un periodo de hasta siete días después de la ocurrencia de la exacerbación.

Posteriormente, debe considerarse una reducción en la dosificación.

- Grupos de pacientes especiales:

No es necesario realizar ajustes en la dosis de los pacientes de edad avanzada o de aquellos con insuficiencia hepática o renal.

Vía de Administración: Administración por Inhalación.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia e inclusión en normas farmacológicas de la nueva concentración.

Acta No. 14 de 2014

Página 86 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Adicionalmente solicita aprobación del inserto versión GDS31/IPI09 de fecha 14 noviembre 2013 y de la información para prescribir versión GDS31/IPI09 de fecha 14 noviembre 2013.

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

Composición: Propionato de fluticasona (micronizado) 0.5 mg/2mL

Forma Farmacéutica: Suspensión para inhalación.

Indicaciones:

Asma.

Flixotide exhibe un marcado efecto antiinflamatorio en los pulmones.

Reduce los síntomas y exacerbaciones del asma en los pacientes tratados previamente con algún broncodilatador solo o con otra terapia profiláctica.

Por lo general, los episodios sintomáticos relativamente breves pueden tratarse con broncodilatadores de rápida acción, pero los pacientes que presentan exacerbaciones con una duración más prolongada requieren adicionalmente, y tan pronto como sea posible, una terapia con corticoesteroides para controlar la inflamación.

Adultos y adolescentes mayores de 16 años de edad

Tratamiento profiláctico en casos de asma severa (Pacientes que requieren tratamiento con dosis altas de corticoesteroides inhalados u orales):

Al introducir la terapia con alguna formulación Flixotide para inhalación, muchos pacientes que dependen de corticoesteroides sistémicos, para controlar sus síntomas adecuadamente, podrían eliminar o reducir significativamente su requerimiento de corticoesteroides orales.

Tratamiento de exacerbaciones agudas de asma:

En forma más conveniente, puede cubrirse la dosis subsiguiente de mantenimiento con el uso de un inhalador presurizado de dosis medidas o con una formulación en polvo.

Niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad.

Acta No. 14 de 2014

Página 87 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Tratamiento de exacerbaciones agudas de asma:

En forma más conveniente, puede cubrirse la dosis subsiguiente de mantenimiento con el uso de un inhalador presurizado de dosis medidas o con una formulación en polvo.

Contraindicaciones:

Se contraindica en los pacientes con un historial de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Precauciones y Advertencias

El uso más frecuente de beta₂ agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse una titulación ascendente de la dosis de corticoesteroides. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Los efectos sistémicos pueden presentarse con cualquier corticoesteroide inhalado, particularmente a dosis altas prescritas por periodos prolongados; hay una probabilidad mucho menor de que ocurran estos efectos al administrar corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por tanto, es importante titular la dosis de corticoesteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz.

Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentran bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados.

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a una terapia con alguna formulación flixotide para inhalación, deben recibir un cuidado especial. Además, debe vigilarse periódicamente su función corticosuprarrenal.

Después de introducir la terapia con flixotide para inhalación, se debe suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que porten una

Flixotide Nebules es una formulación que no debe emplearse sola para aliviar los síntomas resultantes de broncoespasmos agudos, cuando también se requiere algún agente broncodilatador de acción corta (p.ej. salbutamol). La formulación Flixotide Nebules fue creada para administrarse como tratamiento diario regular y como terapia antiinflamatoria para aliviar las exacerbaciones agudas de asma.

El asma severa requiere una evaluación médica regular, ya que podría ser potencialmente mortal. Si se presenta un súbito agravamiento de los síntomas, puede requerirse un aumento en la dosificación de corticoesteroides, los cuales deberán administrarse bajo supervisión médica urgente.

La formulación Flixotide Nebules no sustituye a los corticoesteroides orales o inyectables en situaciones de emergencia.

Se debe prevenir a los pacientes bajo tratamiento con Flixotide para nebulización de que, en caso de sufrir algún deterioro en su estado clínico, no deben aumentar la dosis ni la frecuencia de administración, pero deben buscar asesoría médica.

Se recomienda administrar la formulación Flixotide para nebulización a través de una boquilla, con el fin de evitar la posibilidad de que el paciente sufra cambios atróficos en su piel facial, los cuales pueden tener lugar como resultado del uso prolongado de una mascarilla.

Cuando se use una mascarilla, debe protegerse la piel expuesta con alguna crema protectora o a través de un lavado facial después de su uso.

La terapia prolongada con la formulación para inhalación Flixotide Nebules debe reducirse gradualmente, bajo supervisión médica, y no interrumpirse de manera abrupta

Reacciones adversas:

Más adelante se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como:

- **Muy común ($\geq 1/10$),**
- **Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),**
- **No común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$),**
- **Rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$)**
- **Muy rara ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados.**

Por lo general, los eventos muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

Infecciones e infestaciones

Muy común: Candidiasis de boca y garganta.

Algunos pacientes presentan candidiasis de boca y garganta (estomatitis candidiásica).

Para estos pacientes podría ser útil enjuagarse la boca con agua después de emplear su medicación. La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antimicótica tópica, administrada concomitantemente con Flixotide.

Raros: Candidiasis esofágica

Trastornos del sistema inmunitario

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:

No comunes: Reacciones de hipersensibilidad cutánea.

Muy raros: Angioedema (principalmente edema facial y bucofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea o broncoespasmo, o ambos) y reacciones anafilácticas.

Trastornos endocrinos

Los posibles efectos sistémicos incluyen:

Muy raros: Síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy raro: Hiperglucemia

Trastornos psiquiátricos

Muy raros: Ansiedad, trastornos del sueño y cambios en la conducta, con inclusión de hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: Ronquera.

En algunos pacientes, la formulación Flixotide para inhalación puede ocasionar ronquera. Podría ser útil enjuagarse la boca con agua inmediatamente después de cada inhalación.

Muy raro: Broncoespasmo paradójico.

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
Común: Contusiones**

Interacciones:

En circunstancias normales, se alcanzan concentraciones bajas de propionato de fluticasona en el plasma después de la dosificación por inhalación, debido al amplio metabolismo de primer paso y al alto grado de depuración sistémica mediada por el citocromo P450 3A4 en el intestino e hígado. Por tanto, es improbable que haya lugar a interacciones medicamentosas, clínicamente significativas, mediadas por el propionato de fluticasona.

Un estudio sobre interacciones medicamentosas, realizado en sujetos sanos, mostró que el ritonavir (un inhibidor altamente potente del citocromo P450 3A4) puede aumentar significativamente las concentraciones de propionato de fluticasona en el plasma, dando como resultado una evidente reducción en las concentraciones de cortisol sérico. Durante su uso posterior a la comercialización, han surgido comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben concomitantemente propionato de fluticasona intranasal o inhalado y ritonavir, dando como resultado efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides, con inclusión de síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides.

Los estudios han demostrado que otros agentes inhibidores del citocromo P450 3A4 producen aumentos insignificantes (eritromicina) y leves (ketoconazol) en la exposición sistémica al propionato de fluticasona, sin reducciones evidentes en las concentraciones de cortisol sérico. Sin embargo, se recomienda tener cuidado al coadministrar inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (p.ej., ketoconazol), ya que existe un riesgo potencial de que aumente el grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona.

Dosificación y Grupo Etario:

Se debe concienciar a los pacientes de la naturaleza profiláctica de la terapia con Flixotide para inhalación, así como del hecho de que deben tomarla periódicamente, aún cuando sean asintomáticos.

La formulación Flixotide Nebules debe administrarse a través del aerosol producido por un nebulizador a chorro, siguiendo las instrucciones de un médico. Debido a que la cantidad de fármaco entregado podría verse afectada por una diversidad de factores, favor de consultar las instrucciones recomendadas por el fabricante del equipo nebulizador.

Por lo general, no se recomienda utilizar Flixotide Nebules con nebulizadores ultrasónicos.

La formulación Flixotide para nebulización no debe inyectarse.

La formulación Flixotide para nebulización fue creada para administrarse por inhalación oral. Se recomienda utilizar alguna boquilla. Si se necesita emplear alguna mascarilla, podría ocurrir inhalación nasal.

Durante el tratamiento del asma, se alcanza la máxima mejoría una vez que transcurren de cuatro a siete días de tratamiento. Sin embargo, se ha demostrado que en los pacientes que no habían recibido previamente esteroides inhalados, Flixotide exhibe efectos terapéuticos inmediatamente después de transcurrir las primeras 24 horas posteriores al inicio del tratamiento.

Si el paciente considera que el alivio proporcionado por el tratamiento con broncodilatador de acción corta se vuelve menos eficaz, o que necesita más inhalaciones de lo normal, debe buscar atención médica.

Para optimizar la administración de pequeños volúmenes de suspensión, o si se desea prolongar el tiempo de entrega, la suspensión Flixotide para nebulización puede diluirse con cloruro de sodio para inyección inmediatamente antes de usarse.

Como muchos nebulizadores operan suministrando un flujo continuo, es probable que el fármaco nebulizado se libere en el medio ambiente local. Por tanto, Flixotide Nebules debe administrarse en una habitación bien ventilada, particularmente en los hospitales que albergan varios pacientes que podrían estar utilizando nebulizadores al mismo tiempo.

Asma

Adultos y adolescentes mayores de 16 años de edad

500 a 2000 microgramos dos veces al día.

Niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad

1000 microgramos dos veces al día.

Los pacientes deben recibir una dosis inicial de Flixotide para nebulización que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad. Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

Para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de asma, se recomienda emplear una dosis que se encuentre dentro del límite superior del rango de dosificación, por un periodo de hasta siete días después de la ocurrencia de la exacerbación.

Posteriormente, debe considerarse una reducción en la dosificación.

Grupos de pacientes especiales

No es necesario realizar ajustes en la dosis de los pacientes de edad avanzada o de aquellos con insuficiencia hepática o renal.

Vía de Administración: Administración por Inhalación.

Condición de venta: Con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 16.3.0.0.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.

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto versión GDS31/IP109 de fecha 14 noviembre 2013 y de la información para prescribir versión GDS31/IP109 de fecha 14 noviembre 2013.

3.1.6.2. SILDENAFIL 20 mg

Acta No. 14 de 2014

Página 94 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20077446
Radicado : 2014061964
Fecha : 2014/05/23
Interesado : HB Human Biociencia S.A.S.
Fabricante : Claripack S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene sildenafil citrato equivalente a 20 mg de sildenafil base.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones:

- Tratamiento crónico de la hipertensión arterial pulmonar.

Adultos

Tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar tipificada como grado funcional II y III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio. Se ha demostrado eficacia en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conjuntivo.

Población pediátrica

Tratamiento de pacientes pediátricos de 1 a 17 años con hipertensión arterial pulmonar. Se ha demostrado eficacia en términos de mejora de la capacidad de ejercicio o de hemodinámica pulmonar en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca congénita

- Tratamiento de la disfunción eréctil

Contraindicaciones:

Está contraindicado en:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mmHg), historia reciente de accidente isquémico-cerebral, arritmias, insuficiencia cardíaca, angina inestable, infarto de miocardio, pacientes con predisposición o antecedentes de retinopatía pigmentosa e insuficiencia hepática grave. No administrar concomitantemente con nitratos. No usar concomitantemente con inhibidores de proteasa de VIH cuando la indicación es hipertensión pulmonar.

Precauciones:

Acta No. 14 de 2014

Página 95 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

No se ha establecido la eficacia de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave (clase funcional IV).

No se ha establecido el balance beneficio-riesgo de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar tipificada como clase funcional I de la OMS.

Se han realizado estudios con sildenafil en hipertensión arterial pulmonar primaria (idiopática), asociada a enfermedades del tejido conectivo o asociada a cardiopatías congénitas como formas de HAP.

No se recomienda el uso de sildenafil en otras formas de HAP.

No deben utilizarse dosis superiores a las recomendadas en pacientes pediátricos con HAP.

Retinitis pigmentaria:

La seguridad de sildenafil no ha sido estudiada en pacientes con conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina tales como retinitis pigmentaria (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina) y por tanto no se recomienda su uso.

Acción vasodilatadora:

Al prescribir sildenafil, el médico debe considerar cuidadosamente si los pacientes con ciertas patologías subyacentes pueden verse afectados de forma adversa por los efectos vasodilatadores de carácter leve a moderado producidos por sildenafil, por ejemplo pacientes con hipotensión, con depleción de volumen, obstrucción grave del flujo ventricular izquierdo o alteración del control autónomo.

Factores de riesgo cardiovascular:

En el seguimiento post-comercialización de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, se ha notificado la asociación temporal del uso del sildenafil con acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, padecían factores de riesgo cardiovascular anteriores.

Se ha informado que muchos acontecimientos tuvieron lugar durante o poco tiempo después de la relación sexual y unos pocos sucedieron poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. No es posible determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con estos factores o con otros factores.

Priapismo:

Sildenafil debe utilizarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis carvernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con enfermedades que les pueden predisponer a sufrir priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Crisis vaso-oclusivas en pacientes con anemia de células falciformes:

Sildenafil no se debe utilizar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a anemia de células falciformes.

Acontecimientos visuales

Se han comunicado defectos visuales y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5. Debe advertirse a los pacientes que en el caso de un defecto visual repentino, dejen de tomar sildenafil y consultar inmediatamente con un médico.

Alfa-bloqueantes:

Se recomienda precaución cuando se administra sildenafil a pacientes que reciben un alfa-bloqueante dado que la administración concomitante puede producir hipotensión sintomática en pacientes sensibles.

Antes de iniciar el tratamiento con sildenafil, los pacientes deben encontrarse hemodinámicamente estables con la terapia con alfa-bloqueantes, a fin de minimizar el potencial para desarrollar hipotensión postural. Los médicos deben indicar a los pacientes qué hacer en caso de que experimenten síntomas de hipotensión postural.

Trastornos hemorrágicos:

Estudios con plaquetas humanas indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico in vitro. No existen datos de seguridad sobre la administración de sildenafil a pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa. Por lo tanto, sildenafil se debe administrar a estos pacientes sólo tras una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo.

Antagonistas de la vitamina K

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, puede existir un mayor riesgo de hemorragia cuando se inicia el tratamiento con sildenafil en pacientes que ya están tomando un antagonista de la vitamina K, especialmente en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conjuntivo.

Enfermedad veno-oclusiva

No se dispone de información con sildenafilo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. No obstante, se han comunicado casos de edema pulmonar con amenaza de muerte cuando se han utilizado vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en estos pacientes. En consecuencia, si se produjeran signos de edema pulmonar cuando se administra sildenafilo a pacientes con hipertensión pulmonar, debe considerarse la posibilidad de una enfermedad veno-oclusiva asociada.

Advertencias:

Su uso requiere evaluación, diagnóstico, prescripción y supervisión médica.

Reacciones adversas:

Infecciones

Frecuentes: celulitis, gripe, bronquitis, sinusitis, rinitis, gastroenteritis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: retención de líquidos

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio, ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Frecuentes: migraña, temblor, parestesia, sensación de ardor, hipoestesia

Trastornos oculares

Frecuentes: hemorragia retiniana, alteración visual, visión borrosa, fotofobia, cromatopsia, cianopsia, irritación ocular, hiperemia ocular

Poco frecuentes: reducción de la agudeza visual, diplopía, sensación anormal en el ojo

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo

Frecuencia no conocida: sordera súbita

Trastornos vasculares

Acta No. 14 de 2014

Página 98 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Muy frecuentes: rubefacción
Frecuencia no conocida: hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: epistaxis, tos, congestión nasal

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: diarrea, dispepsia
Frecuentes: gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, distensión abdominal, sequedad de boca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: alopecia, eritema, sudores nocturnos
Frecuencia no conocida: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy frecuentes: dolor en extremidades
Frecuentes: mialgia, dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes: hematuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Poco frecuentes: hemorragia del pene, hematospermia, ginecomastia priapismo, erección prolongada

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: pirexia

Interacciones:

Nitratos:
Está contraindicado el uso concomitante de Sildenafil con los nitratos en cualquier forma.

Inhibidores CYP3A
No se recomienda el uso concomitante de Sildenafil con inhibidores potentes del CYP3A.

Otros medicamentos que reducen la presión arterial:

Acta No. 14 de 2014

Página 99 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La administración simultánea de sildenafil a pacientes que recibían tratamiento con alfa-bloqueantes, puede conducir a hipotensión sintomática en pacientes sensibles

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

La dosis recomendada es de 20 mg tres veces al día.

Población pediátrica (de 1 a 17 años)

En pacientes pediátricos entre 1 a 17 años, la dosis recomendada para pacientes ≤ 20 kg es de 10 mg (1 mL de la suspensión preparada) tres veces al día y para pacientes > 20 kg es de 20 mg (2 mL de la suspensión preparada o un comprimido) tres veces al día.

Pacientes en tratamiento con otros medicamentos

En general, cualquier ajuste de dosis sólo debe administrarse tras una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo. En el caso de administración conjunta con inhibidores del CYP3A4, como eritromicina o saquinavir, debe considerarse una reducción de la dosis a 20 mg dos veces al día.

Se recomienda una reducción de la dosis a 20 mg una vez al día en el caso de la administración concomitante con inhibidores del CYP3A4 más potentes como claritromicina, telitromicina y nefazodona. Puede requerirse un ajuste de la dosis de sildenafil cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4.

Poblaciones especiales:

- Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

- Insuficiencia renal

No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min). Únicamente si la terapia no es bien tolerada, debe considerarse un ajuste de dosis a 20 mg dos veces al día, tras una cuidadosa evaluación riesgo - beneficio.

- Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Únicamente si la terapia no es bien tolerada, debe considerarse un ajuste de dosis a 20 mg dos veces al día, tras una cuidadosa evaluación riesgo -beneficio.

- Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 1 año. No hay datos disponibles.

Vía de Administración:

Oral. Los comprimidos deben tomarse cada 6 a 8 horas con o sin alimentos

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
- Inclusión en Normas Farmacológicas de la nueva concentración

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

Indicaciones: Tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar tipificada como grado funcional II y III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio, en pacientes con hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conjuntivo.

No se aceptan las otras indicaciones por cuanto el interesado no allego suficiente evidencia clínica para demostrar la seguridad y eficacia en las mismas.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mmHg), historia reciente de accidente isquémico-cerebral, arritmias, insuficiencia cardíaca, angina inestable, infarto de miocardio, pacientes con predisposición o antecedentes de retinopatía pigmentosa e insuficiencia hepática grave. No administrar concomitantemente con nitratos. No usar concomitantemente con inhibidores de proteasa de VIH cuando la indicación es hipertensión pulmonar.

Precauciones:

No se ha establecido la eficacia de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave (clase funcional IV).

No se ha establecido el balance beneficio-riesgo de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar tipificada como clase funcional I de la OMS.

Se han realizado estudios con sildenafil en hipertensión arterial pulmonar primaria (idiopática), asociada a enfermedades del tejido conectivo o asociada a cardiopatías congénitas como formas de HAP.

No se recomienda el uso de sildenafil en otras formas de HAP.

No deben utilizarse dosis superiores a las recomendadas en pacientes pediátricos con HAP.

Retinitis pigmentaria:

La seguridad de sildenafil no ha sido estudiada en pacientes con conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina tales como retinitis pigmentaria (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina) y por tanto no se recomienda su uso.

Acción vasodilatadora:

Al prescribir sildenafil, el médico debe considerar cuidadosamente si los pacientes con ciertas patologías subyacentes pueden verse afectados de forma adversa por los efectos vasodilatadores de carácter leve a moderado producidos por sildenafil, por ejemplo pacientes con hipotensión, con depleción de volumen, obstrucción grave del flujo ventricular izquierdo o alteración del control autónomo.

Factores de riesgo cardiovascular:

En el seguimiento post-comercialización de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, se ha notificado la asociación temporal del uso del sildenafil con acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, padecían factores de riesgo cardiovascular anteriores.

Se ha informado que muchos acontecimientos tuvieron lugar durante o poco tiempo después de la relación sexual y unos pocos sucedieron poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. No es posible determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con estos factores o con otros factores.

Priapismo:

Sildenafil debe utilizarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis carvernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con enfermedades que les pueden predisponer a sufrir priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Crisis vaso-oclusivas en pacientes con anemia de células falciformes:

Sildenafil no se debe utilizar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a anemia de células falciformes.

Acontecimientos visuales

Se han comunicado defectos visuales y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5. Debe advertirse a los pacientes que en el caso de un defecto visual repentino, dejen de tomar sildenafil y consultar inmediatamente con un médico.

Alfa-bloqueantes:

Se recomienda precaución cuando se administra sildenafil a pacientes que reciben un alfa-bloqueante dado que la administración concomitante puede producir hipotensión sintomática en pacientes sensibles.

Antes de iniciar el tratamiento con sildenafil, los pacientes deben encontrarse hemodinámicamente estables con la terapia con alfa-bloqueantes, a fin de minimizar el potencial para desarrollar hipotensión postural. Los médicos deben indicar a los pacientes qué hacer en caso de que experimenten síntomas de hipotensión postural.

Trastornos hemorrágicos:

Estudios con plaquetas humanas indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico in vitro. No existen datos de seguridad sobre la administración de sildenafil a pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa. Por lo tanto, sildenafil se debe administrar a estos pacientes sólo tras una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo.

Antagonistas de la vitamina K

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, puede existir un mayor riesgo de hemorragia cuando se inicia el tratamiento con sildenafil en pacientes que ya están tomando un antagonista de la vitamina K, especialmente en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conjuntivo.

Enfermedad veno-oclusiva

No se dispone de información con sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. No obstante, se han comunicado casos de edema pulmonar con amenaza de muerte cuando se han utilizado vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en estos pacientes. En consecuencia, si se produjeran signos de edema pulmonar cuando se administra sildenafil a pacientes con hipertensión pulmonar, debe considerarse la posibilidad de una enfermedad veno-oclusiva asociada.

Advertencias:

Su uso requiere evaluación, diagnóstico, prescripción y supervisión médica.

Reacciones adversas:

Infecciones

Frecuentes: celulitis, gripe, bronquitis, sinusitis, rinitis, gastroenteritis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: retención de líquidos

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio, ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Frecuentes: migraña, temblor, parestesia, sensación de ardor, hipoestesia

Trastornos oculares

Frecuentes: hemorragia retiniana, alteración visual, visión borrosa, fotofobia, cromatopsia, cianopsia, irritación ocular, hiperemia ocular

Poco frecuentes: reducción de la agudeza visual, diplopía, sensación anormal en el ojo

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo

Frecuencia no conocida: sordera súbita

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: rubefacción

Frecuencia no conocida: hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: epistaxis, tos, congestión nasal

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea, dispepsia

Frecuentes: gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, distensión abdominal, sequedad de boca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: alopecia, eritema, sudores nocturnos

Frecuencia no conocida: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: dolor en extremidades

Frecuentes: mialgia, dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: hematuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: hemorragia del pene, hematospermia, ginecomastia priapismo, erección prolongada

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: pirexia

Interacciones:

Nitratos:

Acta No. 14 de 2014

Página 105 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Está contraindicado el uso concomitante de Sildenafil con los nitratos en cualquier forma.

Inhibidores CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de Sildenafil con inhibidores potentes del CYP3A.

Otros medicamentos que reducen la presión arterial:

La administración simultánea de sildenafil a pacientes que recibían tratamiento con alfa-bloqueantes, puede conducir a hipotensión sintomática en pacientes sensibles

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

La dosis recomendada es de 20 mg tres veces al día.

Población pediátrica (de 1 a 17 años)

En pacientes pediátricos entre 1 a 17 años, la dosis recomendada para pacientes ≤ 20 kg es de 10 mg (1 mL de la suspensión preparada) tres veces al día y para pacientes > 20 kg es de 20 mg (2 mL de la suspensión preparada o un comprimido) tres veces al día.

Pacientes en tratamiento con otros medicamentos

En general, cualquier ajuste de dosis sólo debe administrarse tras una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo. En el caso de administración conjunta con inhibidores del CYP3A4, como eritromicina o saquinavir, debe considerarse una reducción de la dosis a 20 mg dos veces al día.

Se recomienda una reducción de la dosis a 20 mg una vez al día en el caso de la administración concomitante con inhibidores del CYP3A4 más potentes como claritromicina, telitromicina y nefazodona. Puede requerirse un ajuste de la dosis de sildenafil cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4.

Poblaciones especiales

- Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

- Insuficiencia renal

No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min).

Únicamente si la terapia no es bien tolerada, debe considerarse un ajuste de dosis a 20 mg dos veces al día, tras una cuidadosa evaluación riesgo - beneficio.

- Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Únicamente si la terapia no es bien tolerada, debe considerarse un ajuste de dosis a 20 mg dos veces al día, tras una cuidadosa evaluación riesgo -beneficio.

- Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 1 año. No hay datos disponibles.

Vía de Administración:

Oral. Los comprimidos deben tomarse cada 6 a 8 horas con o sin alimentos

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 7.9.0.0.N40

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. CREON® MICRO 5000 CREON® 40000

Expediente : 20076616
Radicado : 2014052231
Fecha : 2014/05/05
Fabricante : Abbott Laboratories GmbH
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición:

- Creon® 5000 micro

Microgránulos de liberación retardada que contiene pancreatina 60.12mg por cada 100 mg de microgránulos, equivalente a 5000 unidades Farmacopea Europea de Lipasa.

- Creon® 40000

Acta No. 14 de 2014

Página 107 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cada cápsula de liberación retardada que contiene 400 mg de Pancreatina equivalente a 40000 unidades de Farmacopea Europea de Lipasa.

Forma farmacéutica: Microgránulos de liberación retardada, cápsula de liberación retardada

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

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

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Se ha reportado constricción o estenosis del íleo-ciego y del intestino grueso (colonopatía fibrosante), en pacientes con fibrosis quística que toman altas dosis de preparaciones a base de pancreatina. Como una precaución, los síntomas abdominales inusuales o los cambios en los síntomas abdominales, deben ser evaluados médicamente para excluir la posibilidad de una colonopatía fibrosante, especialmente si el paciente está tomando un exceso de 10.000 unidades de lipasa/Kg/día.

Como ocurre con todos los productos de pancreatina porcina, comercializados actualmente, el Creon® procede de tejido pancreático de cerdos usados para consumo alimenticio. Aunque el riesgo que el Creon® pueda transmitir algún agente infeccioso a los humanos se ha reducido mediante el análisis e inactivación de ciertos virus durante la manufactura, existe un riesgo teórico por la transmisión de enfermedad viral, incluyendo enfermedades causadas por virus nuevos o por virus no identificados. La presencia de virus porcinos que pueden infectar a los humanos no puede ser excluida del todo. Sin embargo, no se han reportado casos de transmisión de una enfermedad

infecciosa asociada con el uso de extractos pancreáticos porcinos, durante su uso a largo plazo.

Fertilidad y embarazo

Para las enzimas pancreáticas no se dispone de datos clínicos en embarazos expuestos. Los estudios en animales no muestran evidencia de alguna absorción de enzimas pancreáticas porcinas. Por consiguiente, no se espera toxicidad reproductiva ni sobre el desarrollo. Precaución al prescribir el producto a mujeres embarazadas.

Lactancia

No pueden anticiparse efectos sobre niños lactantes, puesto que los estudios en animales no sugieren exposición sistémica de la mujer lactante a las enzimas pancreáticas. Las enzimas pancreáticas se pueden usar durante el período de lactancia.

Si se requiere la administración del producto durante el embarazo y lactancia, debe usarse a dosis suficientes para proporcionar un estado nutricional adecuado.

Reacciones adversas: En los estudios clínicos más de 900 pacientes se expusieron al producto.

La mayoría de reacciones adversas usualmente reportadas eran molestias gastrointestinales, cuya severidad era principalmente leve o moderada.

Se observaron las siguientes reacciones adversas durante los estudios clínicos que muestran las frecuencias indicadas.

Sistema Orgánico	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	No común ≥1/1000 a <1/100	Frecuencia desconocida
Alteraciones gastrointestinales	Dolor abdominal*	Náusea, vómito, constipación, distensión abdominal, diarrea*		Estenosis del íleo-ciego y del intestino grueso (colonopatía fibrosante)
Trastornos de la piel y del tejido			Erupción cutánea	Prurito, urticaria

subcutáneo				
Alteraciones del sistema inmune				Hipersensibilidad (reacciones anafilácticas)
<p>(*) Las alteraciones gastrointestinales están asociadas principalmente con la enfermedad subyacente. Se reportaron incidencias similares o inferiores, comparadas con el placebo, para el dolor abdominal y la diarrea.</p>				

Se reportó estenosis del íleo-ciego y del intestino grueso (colonopatía fibrosante) en pacientes con fibrosis quística que tomaban altas dosis de las preparaciones de pancreatina.

Se observaron reacciones alérgicas principalmente pero no limitadas exclusivamente a la piel, que fueron identificadas como reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación. Ya que estas reacciones se reportaron espontáneamente en una población de tamaño incierto, no es posible establecer confiablemente su frecuencia.

Población pediátrica

No se identificaron reacciones adversas específicas en la población pediátrica. La frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas eran similares en niños con fibrosis quística, al ser comparados con los adultos.

Sobredosis

Se ha reportado que las dosis extremadamente altas de pancreatina están asociadas con hiperuricosuria e hiperuricemia.

Dosificación y grupo etario

La posología aspira suplir necesidades individuales y depende de la severidad de la enfermedad y de la composición del alimento.

Se recomienda tomar las enzimas durante o inmediatamente después de las comidas.

Creon® micro 5000:

Es una forma de dosificación específica, con un tamaño pequeño de mini-micro-esfera, en particular para usarse en infantes y niños incapaces de deglutir cápsulas. Creon® micro 5.000 permite una dosificación individual mejorada cuando se necesitan dosis bajas de lipasa para tratamiento adecuado de niños pequeños.

Las mini-micro-esferas se pueden agregar a pequeñas cantidades de alimento blando [pH<5,5] que no requiere masticación ni tomarse con un líquido ácido [pH<5,5]. Esto podría ser salsa de manzana o yogur de fruta o jugo de fruta con un pH menor de 5,5, por ejemplo: jugo de manzana, naranja o piña. Esta mezcla no se debe almacenar. Cualquier mezcla de la Creon® micro 5000 con alimento suave o con fluido debe deglutirse inmediatamente sin aplastamiento ni masticación, y estar seguida de agua o jugo para garantizar una ingestión completa.

El aplastamiento y la masticación de las mini-micro-esferas o su mezcla con un alimento o fluido que contenga un pH mayor de 5,5 puede dañar el revestimiento entérico protector. Esto puede tener como resultado la liberación anticipada de las enzimas en la cavidad oral y puede llevar a una eficacia reducida e irritación de las membranas mucosas. Se debe tener cuidado para asegurarse de que el producto no se retenga en la boca.

Todas las demás concentraciones Creon®10000, Creon® 25000, Creon® 40000:

Las cápsulas deben deglutirse intactas sin triturarlas ni masticarlas, con suficiente líquido, durante o después de ingerir algún alimento o comida principal.

Si se dificulta la deglución de las cápsulas (por ejemplo, en niños pequeños o en ancianos), las cápsulas se pueden abrir cuidadosamente y adicionar las mini-micro-esferas a pequeñas cantidades de un alimento ácido blando [pH <5.5] que no requiera masticarlo o ser tomado con un líquido ácido [pH <5.5]. Este alimento podría ser salsa de manzana, yogurt o jugo de frutas cuyo pH sea menor de 5.5, por ejemplo, jugo de manzana, naranja o piña. Esta mezcla no debe almacenarse. Cualquier mezcla de Creon® con alimento suave o con algún líquido debe deglutirse inmediatamente, sin triturarla ni masticarla y beber enseguida agua o jugo para asegurar una ingestión completa del producto.

Si la mezcla de las mini-micro-esferas se tritura o se mastica o si se mezcla con alimento o con un líquido cuyo pH sea mayor de 5.5, se puede alterar la cubierta entérica protectora. Esto puede producir la liberación precoz de enzimas en la cavidad oral que conlleva una eficacia reducida e irritación de las membranas mucosas. Debe tenerse cuidado para asegurar que no quede producto retenido en la boca.

Todas las Concentraciones:

Es importante garantizar una adecuada hidratación en todo momento, especialmente durante los períodos de incrementada pérdida de líquidos. La hidratación inadecuada puede agravar la constipación. Cualquier mezcla de las mini-micro-esferas con alimentos y con líquidos debe usarse inmediatamente y no debe almacenarse.

Dosificación en pacientes pediátricos y adultos con fibrosis quística

Basados en una recomendación de la Conferencia de Consenso de fibrosis quística (CF, por sus siglas en inglés), en el estudio de control de casos de la Fundación de CF de los Estados Unidos y en el estudio de control de casos del Reino Unido, puede proponerse la siguiente recomendación general de dosificación para la terapia de remplazo de enzimas pancreáticas:

Creon® micro 5000 únicamente:

- La dosificación en infantes se debe iniciar con una dosis de 2.000 a 5.000 unidades de lipasa para cada alimentación (generalmente 120 ml) y ajustarse hasta una dosis no mayor de 2.500 unidades de lipasa por kilogramo por alimentación, con una dosis diaria máxima de 10.000 unidades de lipasa por kilogramo por día.

Creon® 10000 , 25000 y 40000:

- La dosificación de las enzimas basada en el peso debe comenzar con 1.000 unidades de lipasa/Kg/comida para niños menores de 4 años de edad y con 500 unidades de lipasa por Kg y por comida para niños mayores de 4 años.
- La dosificación debe ajustarse según la severidad de la enfermedad, control de la esteatorrea y mantenimiento de un buen estado nutricional.
- La mayoría de los pacientes debe permanecer por debajo o no deben exceder las 10.000 unidades de lipasa por Kg de peso corporal por día o 4.000 unidades de lipasa por cada gramo de grasa ingerida.

Dosificación en otras condiciones asociadas con insuficiencia pancreática exocrina

La dosificación se debe individualizar en los pacientes según el grado de mala digestión y el contenido de grasa de la comida. La dosis requerida para una comida usual está en

Acta No. 14 de 2014

Página 112 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

el rango alrededor de 25.000 a 80.000 unidades de la F.E. de lipasa y la mitad de la dosis individual para los refrigerios

Vía de administración: Oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica para las nuevas concentraciones (Inclusión en Normas Farmacológicas)
- Información para prescribir versión abril 2014
- Inserto versión abril 2014

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

Composición:

Creon® 5000 micro

Microgránulos de liberación retardada que contiene pancreatina 60.12mg por cada 100 mg de microgránulos, equivalente a 5000 unidades Farmacopea Europea de Lipasa.

Creon® 40000

Cada cápsula de liberación retardada que contiene 400 mg de Pancreatina equivalente a 40000 unidades de Farmacopea Europea de Lipasa.

Forma farmacéutica: Microgránulos de liberación retardada, cápsula de liberación retardada

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

- **Fibrosis quística**
- **Pancreatitis crónica**
- **Cirugía pancreática**

Acta No. 14 de 2014

Página 113 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Se ha reportado constricción o estenosis del íleo-ciego y del intestino grueso (colonopatía fibrosante), en pacientes con fibrosis quística que toman altas dosis de preparaciones a base de pancreatina. Como una precaución, los síntomas abdominales inusuales o los cambios en los síntomas abdominales, deben ser evaluados médicamente para excluir la posibilidad de una colonopatía fibrosante, especialmente si el paciente está tomando un exceso de 10.000 unidades de lipasa/Kg/día.

Como ocurre con todos los productos de pancreatina porcina, comercializados actualmente, el Creon® procede de tejido pancreático de cerdos usados para consumo alimenticio. Aunque el riesgo que el Creon® pueda transmitir algún agente infeccioso a los humanos se ha reducido mediante el análisis e inactivación de ciertos virus durante la manufactura, existe un riesgo teórico por la transmisión de enfermedad viral, incluyendo enfermedades causadas por virus nuevos o por virus no identificados. La presencia de virus porcinos que pueden infectar a los humanos no puede ser excluida del todo. Sin embargo, no se han reportado casos de transmisión de una enfermedad infecciosa asociada con el uso de extractos pancreáticos porcinos, durante su uso a largo plazo.

Fertilidad y embarazo

Para las enzimas pancreáticas no se dispone de datos clínicos en embarazos expuestos. Los estudios en animales no muestran evidencia de alguna absorción de enzimas pancreáticas porcinas. Por consiguiente, no se espera toxicidad reproductiva ni sobre el desarrollo. Precaución al prescribir el producto a mujeres embarazadas.

Lactancia

No pueden anticiparse efectos sobre niños lactantes, puesto que los estudios en animales no sugieren exposición sistémica de la mujer lactante a las enzimas pancreáticas. Las enzimas pancreáticas se pueden usar durante el período de lactancia.

Si se requiere la administración del producto durante el embarazo y lactancia, debe usarse a dosis suficientes para proporcionar un estado nutricional adecuado.

Reacciones adversas:

En los estudios clínicos más de 900 pacientes se expusieron al producto. La mayoría de reacciones adversas usualmente reportadas eran molestias gastrointestinales, cuya severidad era principalmente leve o moderada.

Se observaron las siguientes reacciones adversas durante los estudios clínicos que muestran las frecuencias indicadas.

Sistema Orgánico	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	No común ≥1/1000 a <1/100	Frecuencia desconocida
Alteraciones gastrointestinales	Dolor abdominal*	Náusea, vómito, constipación, distensión abdominal, diarrea*		Estenosis del íleo-ciego y del intestino grueso (colonopatía fibrosante)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción cutánea	Prurito, urticaria
Alteraciones del sistema inmune				Hipersensibilidad (reacciones anafilácticas)
<p>(*) Las alteraciones gastrointestinales están asociadas principalmente con la enfermedad subyacente. Se reportaron incidencias similares o inferiores, comparadas con el placebo, para el dolor abdominal y la diarrea.</p>				

Se reportó estenosis del íleo-ciego y del intestino grueso (colonopatía fibrosante) en pacientes con fibrosis quística que tomaban altas dosis de las preparaciones de pancreatina.

Se observaron reacciones alérgicas principalmente pero no limitadas exclusivamente a la piel, que fueron identificadas como reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación. Ya que estas reacciones se reportaron espontáneamente en una población de tamaño incierto, no es posible establecer confiablemente su frecuencia.

Población pediátrica

No se identificaron reacciones adversas específicas en la población pediátrica. La frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas eran similares en niños con fibrosis quística, al ser comparados con los adultos.

Sobredosis

Se ha reportado que las dosis extremadamente altas de pancreatina están asociadas con hiperuricosuria e hiperuricemia.

Dosificación y grupo etario

La posología aspira suplir necesidades individuales y depende de la severidad de la enfermedad y de la composición del alimento.

Se recomienda tomar las enzimas durante o inmediatamente después de las comidas.

Creon® micro 5000:

Es una forma de dosificación específica, con un tamaño pequeño de mini-micro-esfera, en particular para usarse en infantes y niños incapaces de deglutir cápsulas. Creon® micro 5.000 permite una dosificación individual mejorada cuando se necesitan dosis bajas de lipasa para tratamiento adecuado de niños pequeños.

Las mini-micro-esferas se pueden agregar a pequeñas cantidades de alimento blando [pH<5,5] que no requiere masticación ni tomarse con un líquido ácido [pH<5,5]. Esto podría ser salsa de manzana o yogur de fruta o jugo de fruta con un pH menor de 5,5, por ejemplo: jugo de manzana, naranja o piña. Esta mezcla no se debe almacenar. Cualquier mezcla de la Creon® micro 5000 con alimento suave o con fluido debe deglutirse inmediatamente sin aplastamiento ni masticación, y estar seguida de agua o jugo para garantizar una ingestión completa.

El aplastamiento y la masticación de las mini-micro-esferas o su mezcla con un alimento o fluido que contenga un pH mayor de 5,5 puede dañar el revestimiento entérico protector. Esto puede tener como resultado la liberación anticipada de las enzimas en la cavidad oral y puede llevar a una eficacia reducida e irritación de las membranas mucosas. Se debe tener cuidado para asegurarse de que el producto no se retenga en la boca.

Todas las demás concentraciones Creon®10000, Creon® 25000, Creon® 40000:
Las cápsulas deben deglutirse intactas sin triturarlas ni masticarlas, con suficiente líquido, durante o después de ingerir algún alimento o comida principal.

Si se dificulta la deglución de las cápsulas (por ejemplo, en niños pequeños o en ancianos), las cápsulas se pueden abrir cuidadosamente y adicionar las mini-micro-esferas a pequeñas cantidades de un alimento ácido blando [pH <5.5] que no requiera masticarlo o ser tomado con un líquido ácido [pH <5.5]. Este alimento podría ser salsa de manzana, yogurt o jugo de frutas cuyo pH sea menor de 5.5, por ejemplo, jugo de manzana, naranja o piña. Esta mezcla no debe almacenarse. Cualquier mezcla de Creon® con alimento suave o con algún líquido debe deglutirse inmediatamente, sin triturarla ni masticarla y beber enseguida agua o jugo para asegurar una ingestión completa del producto.

Si la mezcla de las mini-micro-esferas se tritura o se mastica o si se mezcla con alimento o con un líquido cuyo pH sea mayor de 5.5, se puede alterar la cubierta entérica protectora. Esto puede producir la liberación precoz de enzimas en la cavidad oral que conlleva una eficacia reducida e irritación de las membranas mucosas. Debe tenerse cuidado para asegurar que no quede producto retenido en la boca.

Todas las Concentraciones:

Es importante garantizar una adecuada hidratación en todo momento, especialmente durante los períodos de incrementada pérdida de líquidos. La hidratación inadecuada puede agravar la constipación. Cualquier mezcla de las mini-micro-esferas con alimentos y con líquidos debe usarse inmediatamente y no debe almacenarse.

Dosificación en pacientes pediátricos y adultos con fibrosis quística

Basados en una recomendación de la Conferencia de Consenso de fibrosis quística (CF, por sus siglas en inglés), en el estudio de control de casos de la Fundación de CF de los Estados Unidos y en el estudio de control de casos del Reino Unido, puede proponerse la siguiente recomendación general de dosificación para la terapia de remplazo de enzimas pancreáticas:

Creon® micro 5000 únicamente:

- La dosificación en infantes se debe iniciar con una dosis de 2.000 a 5.000 unidades de lipasa para cada alimentación (generalmente 120 ml) y ajustarse hasta una dosis no mayor de 2.500 unidades de lipasa por kilogramo por alimentación, con una dosis diaria máxima de 10.000 unidades de lipasa por kilogramo por día.

Creon® 10000 , 25000 y 40000:

- La dosificación de las enzimas basada en el peso debe comenzar con 1.000 unidades de lipasa/Kg/comida para niños menores de 4 años de edad y con 500 unidades de lipasa por Kg y por comida para niños mayores de 4 años.
- La dosificación debe ajustarse según la severidad de la enfermedad, control de la esteatorrea y mantenimiento de un buen estado nutricional.
- La mayoría de los pacientes debe permanecer por debajo o no deben exceder las 10.000 unidades de lipasa por Kg de peso corporal por día o 4.000 unidades de lipasa por cada gramo de grasa ingerida.

Dosificación en otras condiciones asociadas con insuficiencia pancreática exocrina

La dosificación se debe individualizar en los pacientes según el grado de mala digestión y el contenido de grasa de la comida. La dosis requerida para una

comida usual está en el rango alrededor de 25.000 a 80.000 unidades de la F.E. de lipasa y la mitad de la dosis individual para los refrigerios

Vía de administración: Oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.1.10.0.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.

La Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión abril 2014 y el Inserto versión abril 2014, para los productos de la referencia.

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. URTAL® TABLETA

Expediente : 20033270
Radicado : 2014049963
Fecha : 2014/04/29
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S
Fabricante : Cenexi

Composición: Cada tableta contiene 30 mg de ulipristal acetato

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Anticoncepción de emergencia dentro de las 72 horas (3 días) siguientes a haber mantenido relaciones sexuales sin protección o haberse producido un fallo del método anticonceptivo utilizado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Embarazo y lactancia: ortal® está contraindicado durante el embarazo o si se sospecha un embarazo.

Acta No. 14 de 2014

Página 119 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Advertencias y precauciones: no se recomienda el uso concomitante de ortal[®] con otro anticonceptivo de emergencia que contenga levonorgestrel. No se recomienda el uso en mujeres con asma grave que no esté suficientemente controlado con glucocorticoides orales. la anticoncepción de emergencia con ortal[®] es un método de uso ocasional. En ningún caso debe sustituir a un método anticonceptivo convencional. En cualquier caso, se debe aconsejar a las mujeres que utilicen un método anticonceptivo convencional.

Aunque la administración de ortal no está contraindicada con el uso continuado de un anticonceptivo hormonal convencional, ortal puede reducir su acción anticonceptiva. Por ello se recomienda que, después de recurrir a la contracepción de emergencia, se utilice un método de barrera fiable en las siguientes relaciones sexuales hasta el inicio del siguiente periodo menstrual. No se recomienda la administración reiterada de ortal[®] dentro de un ciclo menstrual, puesto que no se han investigado la seguridad ni la eficacia de ortal[®] tras su administración repetida en el mismo ciclo menstrual.

La anticoncepción de emergencia con ortal[®] no evita el embarazo en todos los casos. No existen datos sobre la eficacia de ortal[®] en mujeres que mantuvieron relaciones sexuales sin protección más de 120 horas antes de la administración de ortal[®]. En caso de duda o si la menstruación se retrasa más de 7 días, se produce una hemorragia distinta a la habitual en la fecha prevista para la regla o síntomas de un posible embarazo, deberá descartarse un posible embarazo mediante una prueba de embarazo. Si se produce un embarazo después del tratamiento con ortal[®], debe considerarse, como en cualquier gestación, la posibilidad de un embarazo ectópico. Un embarazo ectópico puede continuar a pesar de que se produzca hemorragia uterina. Algunas veces los periodos menstruales se pueden adelantar o retrasar algunos días con respecto a la fecha prevista después de tomar ortal[®]. En aproximadamente el 7% de las mujeres, los periodos menstruales se adelantaron más de 7 días con respecto a la fecha prevista. En aproximadamente el 18,5 % de las mujeres se produjo un retraso de más de 7 días y en el 4% el retraso superó los 20 días. Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Las pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Acta No. 14 de 2014

Página 120 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El tratamiento con Urtal[®] consiste en la administración de un comprimido por vía oral tan pronto como sea posible, pero como máximo 120 horas (5 días) después de haber mantenido relaciones sexuales sin protección o de haberse producido un fallo del método anticonceptivo utilizado.

Puede tomarse con o sin alimentos.

Se puede tomar en cualquier momento del ciclo menstrual.

Antes de administrar el medicamento, se debe descartar un posible embarazo.

No se han realizado estudios específicos sobre el comportamiento de Urtal[®] en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por lo que no pueden hacerse recomendaciones concretas sobre la dosis de Urtal[®] en este tipo de usuarias. En pacientes con insuficiencia hepática grave, no se recomienda el uso de Urtal[®].

Niños y adolescentes: En los ensayos clínicos se ha incluido un número limitado de mujeres por debajo de los 18 años. En este tipo de pacientes, el uso de Urtal[®] debe estar supeditado al estricto criterio clínico del médico tratante.

Modificación de Indicaciones

Anticoncepción de emergencia dentro de las 120 horas (5 días) siguientes a haber mantenido relaciones sexuales sin protección o haberse producido un fallo del método anticonceptivo utilizado.

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.

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

Embarazo: El uso de Urtal[®] está contraindicado ante la sospecha o durante el curso de un embarazo confirmado.

Advertencias y precauciones:

- El principal mecanismo de acción es la inhibición y bloqueo de la ovulación, lo cual le otorga su carácter de anticonceptivo de emergencia mientras se mantiene la ventana de fertilidad de la usuaria. En ese sentido, el producto ha demostrado ser eficaz incluso cuando está empezando el pico preovulatorio de LH. El tiempo en que Urtal[®] llega a bloquear la ovulación es hasta de cinco días. Con ello Urtal[®] mantiene a la paciente protegida mientras exista viabilidad espermática y por consiguiente, exista riesgo de un embarazo no deseado.
- No se recomienda el uso concomitante de Urtal[®] con otro tipo de anticonceptivo de emergencia que contenga Levonorgestrel.

- La administración de Urtal[®] no está contraindicada en las usuarias de ningún tipo de método anticonceptivo, incluyendo la contracepción hormonal convencional y regular.
- La anticoncepción de emergencia con Urtal[®] es un método de uso ocasional y complementario, ante la falla del método anticonceptivo convencional o el no uso del mismo. En ningún caso Urtal[®] debe sustituir a un método anticonceptivo convencional. En la medida de lo posible, se debe orientar a las mujeres con vida sexual activa que no tienen deseo de embarazo, a que utilicen un método anticonceptivo convencional en forma regular.
- Urtal[®] se puede usar como anticonceptivo de emergencia en cualquier momento del ciclo menstrual.
- El comportamiento farmacológico de Urtal[®] no se ve afectado por el consumo concomitante de alimentos.
- Aunque no existen estudios específicos de las interacciones medicamentosas que pueda tener Urtal[®] (Acetato de Ulipristal), el uso concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4 como Rifampicina, Dexametasona, Fenitoína, Fenobarbital, Carbamazepina o la Hierba de San Juan puede incrementar el metabolismo de Acetato de Ulipristal y reducir los niveles séricos. De la misma manera, medicamentos bloqueadores del CYP3A4 como los inhibidores de proteasas del VIH, Itraconazol o Eritromicina, pueden disminuir el metabolismo de Acetato de Ulipristal y aumentar sus niveles séricos.
- Se recomienda que después de que la paciente recurra a la contracepción de emergencia con Urtal[®], utilice un método de barrera fiable en las siguientes relaciones sexuales hasta el inicio del siguiente periodo menstrual.
- No se recomienda la administración reiterada de Urtal[®] dentro de un mismo ciclo menstrual, puesto que no se han investigado la seguridad ni la eficacia de su administración repetida en estos mismos lapsos de tiempo.
- La anticoncepción de emergencia con Urtal[®] no evita el embarazo en todos los casos. Los datos que existen a la fecha soportan el uso seguro y con alto grado de eficacia anticonceptiva, cuando las mujeres toman Urtal[®] antes de que hayan pasado 120 horas desde que mantuvieron relaciones sexuales sin protección. En caso de duda, o si la menstruación se retrasa más de 7 días, o si se produce una hemorragia distinta a la habitual en la fecha prevista para la regla o si existen síntomas de una posible gestación, deberá descartarse la misma mediante una prueba de embarazo.
- Si se produce un embarazo después del tratamiento con Urtal[®], debe considerarse, como en cualquier gestación, la posibilidad de un embarazo ectópico. Un embarazo ectópico puede continuar a pesar de que se produzca hemorragia uterina.
- Algunas veces los periodos menstruales se pueden adelantar o retrasar algunos días con respecto a la fecha prevista, después de tomar Urtal[®]. Hasta en un 7% de las usuarias, el periodo menstrual se puede adelantar más de 7 días con respecto a la

fecha prevista. Hasta en un 18,5 % de las mismas se puede producir un retraso de más de 7 días, e incluso, hasta en un 4% el retraso puede superar los 20 días.

- Urtal® contiene lactosa monohidrato. Las pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, o con insuficiencia de lactasa de Lapp, o con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

No se recomienda el uso de Urtal® en mujeres con asma grave que no esté suficientemente controlada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación de Dosificación

El tratamiento con Urtal® consiste en la administración de un comprimido por vía oral tan pronto como sea posible, pero como máximo 120 horas (5 días) después de haber mantenido relaciones sexuales sin protección o de haberse producido un fallo del método anticonceptivo utilizado.

Puede tomarse con o sin alimentos.

Se puede tomar en cualquier momento del ciclo menstrual.

Antes de administrar el medicamento, se debe descartar un posible embarazo.

No se han realizado estudios específicos sobre el comportamiento de Urtal® en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por lo que no pueden hacerse recomendaciones concretas sobre la dosis de Urtal® en este tipo de usuarias. En pacientes con insuficiencia hepática grave, no se recomienda el uso de Urtal®.

Niños y adolescentes: En los ensayos clínicos se ha incluido un número limitado de mujeres por debajo de los 18 años. En este tipo de pacientes, el uso de Urtal® debe estar supeditado al estricto criterio clínico del médico tratante.

Modificación de Indicaciones

Anticoncepción de emergencia dentro de las 120 horas (5 días) siguientes a haber mantenido relaciones sexuales sin protección o haberse producido un fallo del método anticonceptivo utilizado.

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.

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

Embarazo: El uso de Urtal® está contraindicado ante la sospecha o durante el curso de un embarazo confirmado.

Debe incluir en contraindicaciones la categoría farmacológica en el embarazo: X y por lo tanto contraindicado en el embarazo.

Advertencias y precauciones:

- El principal mecanismo de acción es la inhibición y bloqueo de la ovulación, lo cual le otorga su carácter de anticonceptivo de emergencia mientras se mantiene la ventana de fertilidad de la usuaria. En ese sentido, el producto ha demostrado ser eficaz incluso cuando está empezando el pico preovulatorio de LH. El tiempo en que Urtal® llega a bloquear la ovulación es hasta de cinco días. Con ello Urtal® mantiene a la paciente protegida mientras exista viabilidad espermática y por consiguiente, exista riesgo de un embarazo no deseado.
- No se recomienda el uso concomitante de Urtal® con otro tipo de anticonceptivo de emergencia que contenga Levonorgestrel.
- La administración de Urtal® no está contraindicada en las usuarias de ningún tipo de método anticonceptivo, incluyendo la contracepción hormonal convencional y regular.
- La anticoncepción de emergencia con Urtal® es un método de uso ocasional y complementario, ante la falla del método anticonceptivo convencional o el no uso del mismo. En ningún caso Urtal® debe sustituir a un método anticonceptivo convencional. En la medida de lo posible, se debe orientar a las mujeres con vida sexual activa que no tienen deseo de embarazo, a que utilicen un método anticonceptivo convencional en forma regular.
- Urtal® se puede usar como anticonceptivo de emergencia en cualquier momento del ciclo menstrual.
- El comportamiento farmacológico de Urtal® no se ve afectado por el consumo concomitante de alimentos.
- Aunque no existen estudios específicos de las interacciones medicamentosas que pueda tener Urtal® (Acetato de Ulipristal), el uso concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4 como Rifampicina, Dexametasona, Fenitoína, Fenobarbital, Carbamazepina o la Hierba de San Juan puede incrementar el metabolismo de Acetato de Ulipristal y reducir los niveles séricos. De la misma manera, medicamentos bloqueadores del CYP3A4 como los inhibidores de proteasas del VIH, Itraconazol o Eritromicina, pueden

disminuir el metabolismo de Acetato de Ulipristal y aumentar sus niveles séricos.

- Se recomienda que después de que la paciente recurra a la contracepción de emergencia con Urtal[®], utilice un método de barrera fiable en las siguientes relaciones sexuales hasta el inicio del siguiente periodo menstrual.
- No se recomienda la administración reiterada de Urtal[®] dentro de un mismo ciclo menstrual, puesto que no se han investigado la seguridad ni la eficacia de su administración repetida en estos mismos lapsos de tiempo.
- La anticoncepción de emergencia con Urtal[®] no evita el embarazo en todos los casos. Los datos que existen a la fecha soportan el uso seguro y con alto grado de eficacia anticonceptiva, cuando las mujeres toman Urtal[®] antes de que hayan pasado 120 horas desde que mantuvieron relaciones sexuales sin protección. En caso de duda, o si la menstruación se retrasa más de 7 días, o si se produce una hemorragia distinta a la habitual en la fecha prevista para la regla o si existen síntomas de una posible gestación, deberá descartarse la misma mediante una prueba de embarazo.
- Si se produce un embarazo después del tratamiento con Urtal[®], debe considerarse, como en cualquier gestación, la posibilidad de un embarazo ectópico. Un embarazo ectópico puede continuar a pesar de que se produzca hemorragia uterina.
- Algunas veces los periodos menstruales se pueden adelantar o retrasar algunos días con respecto a la fecha prevista, después de tomar Urtal[®]. Hasta en un 7% de las usuarias, el periodo menstrual se puede adelantar más de 7 días con respecto a la fecha prevista. Hasta en un 18,5 % de las mismas se puede producir un retraso de más de 7 días, e incluso, hasta en un 4% el retraso puede superar los 20 días.
- Urtal[®] contiene lactosa monohidrato. Las pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, o con insuficiencia de lactasa de Lapp, o con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

No se recomienda el uso de Urtal[®] en mujeres con asma grave que no esté suficientemente controlada.

3.1.9.2. BACTROBAN[®] UNGUENTO

Expediente : 209410
Radicado : 2014049272
Fecha : 2014/04/28
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Acta No. 14 de 2014

Página 125 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fabricante : Glaxosmithkline Brasil Ltda.

Composición: Cada 100 g contiene ácido pseudomónico (mupirocin) 2 g.

Forma farmacéutica: Ungüento tópico.

Indicaciones: Infecciones bacterianas localizadas de la piel, producidas por gérmenes gram. positivo aerobios p.ej., impétigo, foliculitis y furunculosis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a Bactroban® u otros ungüentos que contengan polietilenglicol, o cualquiera de sus elementos constitutivos.

Precauciones y advertencias: esta formulación de bactroban® no es apropiada para uso oftálmico ni intranasal. Cuando se usa Bactroban® en la cara debe tenerse cuidado en evitar los ojos. El polietilenglicol puede absorberse de heridas abiertas y piel lesionada, y se excreta por los riñones.

En común con otros ungüentos basadas en polietilenglicol, bactroban® debe usarse con precaución si hay evidencia de deterioro renal de grado moderado o intenso.

Embarazo y lactancia

No se dispone de datos humanos adecuados sobre su uso durante el embarazo. Por tanto, la evidencia disponible sobre seguridad es inadecuada para recomendar el uso de bactroban® durante el embarazo.

Sin embargo, estudios realizados en animales de experimentación han mostrado que el mupirocina carece de efectos teratógenos.

No se dispone de datos humanos ni de animales sobre su uso durante 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 el producto de la referencia:

Modificación de Dosificación

Dosis y administración

Poblaciones

Adultos y niños:

Bactroban® se debe aplicar en el área afectada hasta 3 veces al día, durante un máximo de 10 días, dependiendo de la respuesta.

El área tratada puede cubrirse con un apósito u ocluirse, si así se desea.

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Acta No. 14 de 2014

Página 126 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a Bactroban® o a otros ungüentos que contengan polietilenglicol y a cualquiera de sus componentes.

Advertencias y precauciones

En el caso infrecuente de una posible reacción de sensibilización o irritación local grave con el uso del producto, se deberá interrumpir el tratamiento, retirar el producto 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.

Esta formulación del ungüento Bactroban® no es apropiada para:

- Uso oftálmico
- Uso intranasal (en neonatos o lactantes)
- Uso junto con cánula
- En el lugar de la canulación venosa central

Para uso intranasal, se encuentra disponible una presentación diferente de Bactroban® ungüento nasal.

Evite el contacto con los ojos. En caso de contaminación, se deben lavar los ojos con mucha agua hasta que se hayan quitado los restos del ungüento.

Cuando Bactroban® se utiliza sobre la cara, se debe tener cuidado de evitar el contacto con los ojos. El polietilenglicol puede absorberse en las heridas abiertas y en la piel lesionada y es eliminado por los riñones.

Al igual que con cualquier otro ungüento que tiene como base polietilenglicol, Bactroban® no se debe utilizar cuando haya evidencia de insuficiencia renal moderada o grave.

Insuficiencia renal

Pacientes ancianos: No hay restricciones a menos que la afección tratada pueda derivar en la absorción de polietilenglicol y exista evidencia de insuficiencia renal moderada o grave.

Otra información:

Embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos de los efectos de la mupirocina en la fertilidad de seres humanos. Estudios realizados en ratas no revelaron efectos en la fertilidad.

Embarazo

-No existen datos adecuados en seres humanos sobre el uso durante el embarazo. Estudios realizados en animales no indican toxicidad reproductiva. Por lo tanto, no hay evidencia suficiente sobre la seguridad para recomendar el uso de Bactroban durante el embarazo.

Lactancia

No se encuentran disponibles datos adecuados del uso durante la lactancia en seres humanos y animales.

Si se va a tratar un pezón agrietado, debe lavarse minuciosamente antes de amamantar.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clase de órgano o sistema y su frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (mayor o igual a 1/10), frecuentes (mayor o igual a 1/100, menos de 1/10), poco frecuentes (mayor o igual a 1/1000, menos de 1/100), infrecuentes (mayor o igual a 1/10,000, menos de 1/1000), muy infrecuentes (menos de 1/10,000), incluidos los informes aislados.

Las reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes se determinaron con base en los datos de seguridad agrupados de una población de un ensayo clínico de 1573 pacientes tratados que abarcan 12 estudios clínicos. En primer lugar, se determinaron las reacciones adversas muy infrecuentes a partir de los datos de experiencia de farmacovigilancia y, por lo tanto, se hace referencia a una tasa de informe en lugar de a la verdadera frecuencia.

Datos de ensayos clínicos:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Ardor localizado en el área de aplicación.
Poco frecuentes: Prurito, eritema, escozor y resequedad, localizados en el área de aplicación. Reacciones de sensibilización cutánea a mupirocina o a la base del ungüento.

Experiencia de farmacovigilancia

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy infrecuentes:	Se han presentado reacciones alérgicas sistémicas, como sarpullido generalizado, urticaria y angioedema al administrar Bactroban® ungüento.	Información preclínica Carcinogenia/mutagenia Carcinogenia
-------------------	---	--

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con mupirocina.

Genotoxicidad

La mupirocina no fue mutágena en *Salmonella typhimurium* ni en *Escherichia coli* (Ensayo Ames). En un ensayo Yahagi, se observaron pequeños aumentos de *Salmonella typhimurium* TA98 en concentraciones altamente citotóxicas. En un ensayo in vitro de mutación genética realizado en animales (MLA), no se observó ningún aumento de la frecuencia de la mutación en ausencia de activación metabólica. En presencia de activación metabólica, se observaron pequeños aumentos de la frecuencia de la mutación en concentraciones altamente citotóxicas. Sin embargo, no se observaron efectos en ensayos de células de levadura para conversión/mutación genética, un ensayo de linfocitos humanos in vitro o un ensayo de síntesis de ADN no programado (unscheduled DNA synthesis, UDS) in vitro. Además, un ensayo in vivo de micronúcleos realizado en ratones (daño cromosómico) y un ensayo Cometa realizado en ratas (ruptura de la cepa de ADN) fueron negativos, lo que indicó que los pequeños aumentos observados en concentraciones altamente citotóxicas in vitro no se traducen en la situación in vivo.

Toxicología reproductiva

Acta No. 14 de 2014

Página 129 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fertilidad

La mupirocina administrada subcutáneamente en ratas macho 10 semanas antes de aparearse y en ratas hembra 15 días antes de aparearse hasta 20 días posteriores al coito en dosis de hasta 100 mg/kg/día no tuvo ningún efecto en la fertilidad.

Embarazo

En estudios de desarrollo embrionario realizados en ratas no hubo ninguna evidencia de toxicidad del desarrollo en dosis subcutáneas de hasta 375 mg/kg/día.

En un estudio de desarrollo embrionario realizado en conejos con dosis subcutáneas de hasta 160 mg/kg/día, la toxicidad materna (aumento de peso afectado e irritación grave en el lugar de la inyección) en dosis altas dio como resultado el aborto o un desempeño pobre de las camadas. Sin embargo, no hubo evidencia de toxicidad del desarrollo en fetos de conejos que mantenían un embarazo a término.

- Inserto GDS14/IPI03 de 23 de Agosto de 2013
- Información para prescribir GDS14/IPI03 de 23 de Agosto de 2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación de Dosificación

Dosis y administración:

Poblaciones

Adultos y niños:

Bactroban® se debe aplicar en el área afectada hasta 3 veces al día, durante un máximo de 10 días, dependiendo de la respuesta.

El área tratada puede cubrirse con un apósito u ocluirse, si así se desea.

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Bactroban® o a otros ungüentos que contengan polietilenglicol y a cualquiera de sus componentes.

Advertencias y precauciones:

En el caso infrecuente de una posible reacción de sensibilización o irritación local grave con el uso del producto, se deberá interrumpir el tratamiento, retirar el producto 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.

Esta formulación del ungüento Bactroban® no es apropiada para:

- uso oftálmico
- uso intranasal (en neonatos o lactantes)
- uso junto con cánula
- en el lugar de la canulación venosa central

Para uso intranasal, se encuentra disponible una presentación diferente de Bactroban® ungüento nasal.

Evite el contacto con los ojos. En caso de contaminación, se deben lavar los ojos con mucha agua hasta que se hayan quitado los restos del ungüento.

Cuando Bactroban® se utiliza sobre la cara, se debe tener cuidado de evitar el contacto con los ojos. El polietilenglicol puede absorberse en las heridas abiertas y en la piel lesionada y es eliminado por los riñones.

Al igual que con cualquier otro ungüento que tiene como base polietilenglicol, Bactroban® no se debe utilizar cuando haya evidencia de insuficiencia renal moderada o grave.

Insuficiencia renal

Pacientes ancianos: No hay restricciones a menos que la afección tratada pueda derivar en la absorción de polietilenglicol y exista evidencia de insuficiencia renal moderada o grave.

Otra información:

Embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos de los efectos de la mupirocina en la fertilidad de seres humanos. Estudios realizados en ratas no revelaron efectos en la fertilidad.

Embarazo

No existen datos adecuados en seres humanos sobre el uso durante el embarazo. Estudios realizados en animales no indican toxicidad reproductiva. Por lo tanto, no hay evidencia suficiente sobre la seguridad para recomendar el uso de Bactroban® durante el embarazo.

Lactancia

No se encuentran disponibles datos adecuados del uso durante la lactancia en seres humanos y animales.

Si se va a tratar un pezón agrietado, debe lavarse minuciosamente antes de amamantar.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clase de órgano o sistema y su frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (mayor o igual a 1/10), frecuentes (mayor o igual a 1/100, menos de 1/10), poco frecuentes (mayor o igual a 1/1000, menos de 1/100), infrecuentes (mayor o igual a 1/10,000, menos de 1/1000), muy infrecuentes (menos de 1/10,000), incluidos los informes aislados.

Las reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes se determinaron con base en los datos de seguridad agrupados de una población de un ensayo clínico de 1573 pacientes tratados que abarcan 12 estudios clínicos. En primer lugar, se determinaron las reacciones adversas muy infrecuentes a partir de los datos de experiencia de farmacovigilancia y, por lo tanto, se hace referencia a una tasa de informe en lugar de a la verdadera frecuencia.

Datos de ensayos clínicos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Ardor localizado en el área de aplicación.

Poco frecuentes: Prurito, eritema, escozor y resequedad, localizados en el área de aplicación. Reacciones de sensibilización cutánea a mupirocina o a la base del ungüento.

Experiencia de farmacovigilancia

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy infrecuentes:

Se han presentado reacciones alérgicas sistémicas, como sarpullido generalizado, urticaria y angioedema al administrar Bactroban® ungüento.

Información preclínica:

Carcinogenia/mutagenia

Carcinogenia

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con mupirocina.

Genotoxicidad

La mupirocina no fue mutágena en *Salmonella typhimurium* ni en *Escherichia coli* (Ensayo Ames). En un ensayo Yahagi, se observaron pequeños aumentos de *Salmonella typhimurium* TA98 en concentraciones altamente citotóxicas. En un ensayo in vitro de mutación genética realizado en animales (MLA), no se observó ningún aumento de la frecuencia de la mutación en ausencia de activación metabólica. En presencia de activación metabólica, se observaron pequeños aumentos de la frecuencia de la mutación en concentraciones altamente citotóxicas. Sin embargo, no se observaron efectos en ensayos de células de levadura para conversión/mutación genética, un ensayo de linfocitos humanos in vitro o un ensayo de síntesis de ADN no programado (unscheduled DNA synthesis, UDS) in vitro. Además, un ensayo in vivo de micronúcleos realizado en ratones (daño cromosómico) y un ensayo Cometa realizado en ratas (ruptura de la cepa de ADN) fueron negativos, lo que indicó que los pequeños aumentos observados en concentraciones altamente citotóxicas in vitro no se traducen en la situación in vivo.

Toxicología reproductiva

Fertilidad

La mupirocina administrada subcutáneamente en ratas macho 10 semanas antes de aparearse y en ratas hembra 15 días antes de aparearse hasta 20 días posteriores al coito en dosis de hasta 100 mg/kg/día no tuvo ningún efecto en la fertilidad.

Embarazo

En estudios de desarrollo embrifetal realizados en ratas no hubo ninguna evidencia de toxicidad del desarrollo en dosis subcutáneas de hasta 375 mg/kg/día.

En un estudio de desarrollo embrifetal realizado en conejos con dosis subcutáneas de hasta 160 mg/kg/día, la toxicidad materna (aumento de peso afectado e irritación grave en el lugar de la inyección) en dosis altas dio como resultado el aborto o un desempeño pobre de las camadas. Sin embargo, no hubo evidencia de toxicidad del desarrollo en fetos de conejos que mantenían un embarazo a término.

La Sala recomienda aprobar el Inserto GDS14/IPI03 de 23 de Agosto de 2013 y Información para prescribir GDS14/IPI03 de 23 de Agosto de 2013, para el producto de la referencia.

3.1.9.3. BACTROBAN® CREMA

Expediente : 227592
Radicado : 2014049267
Fecha : 2014/04/28
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.
Fabricante : Glaxo Operations Uk Limited

Composición: Cada 100 g contiene mupirocin calcio micronizado equivalente a mupirocina 2 g

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones: Tratamiento de lesiones cutáneas traumáticas infectadas secundariamente debido a cepas susceptibles de *Staphylococcus* y *Streptococcus pyogenes*.

Acta No. 14 de 2014

Página 134 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del producto.

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

- Modificación de Dosificación:

Dosis y administración

Poblaciones

Dosis

Adultos/niños/ancianos

3 veces al día durante un máximo de 10 días, dependiendo de la respuesta.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis.

Método de administración

Una pequeña cantidad de crema debe aplicarse en el área afectada con una torunda de algodón o una gasa.

El área tratada puede cubrirse con un apósito.

No mezclar con otras preparaciones, ya que existe el riesgo de dilución, que puede dar como resultado una reducción de la actividad antibacteriana y una posible pérdida de estabilidad de la mupirocina en la crema.

-Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones

Bactroban® crema no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Advertencias y precauciones

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.

-Embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos de los efectos de la mupirocina en la fertilidad de seres humanos. Estudios realizados en ratas no revelaron efectos en la fertilidad.

Embarazo

No se encuentran disponibles datos adecuados de uso durante el embarazo en seres humanos. Estudios realizados en animales no indican toxicidad reproductiva.

La mupirocina solo debe usarse en el embarazo cuando los posibles beneficios superan los riesgos asociados con el tratamiento.

Lactancia

No se encuentran disponibles datos adecuados del uso durante la lactancia en seres humanos y animales.

Si se va a tratar un pezón agrietado, debe lavarse minuciosamente antes de amamantar.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clase de órgano o sistema y su frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (mayor o igual a 1/10), frecuentes (mayor o igual a 1/100, menos de 1/10), poco frecuentes (mayor o igual a 1/1000, menos de 1/100), raros (mayor o igual a 1/10,000, menos de 1/1000), muy raros (menos de 1/10,000), incluidos los eventos aislados.

Se utilizaron datos de ensayos clínicos para determinar la frecuencia de los efectos no deseados entre muy frecuentes e infrecuentes. En primer lugar, se determinaron las reacciones adversas muy infrecuentes a partir de los datos de experiencia de farmacovigilancia y, por lo tanto, se hace referencia a una tasa de informe en lugar de a la verdadera frecuencia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raros: Reacciones alérgicas sistémicas, como sarpullido generalizado, urticaria y angioedema.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad cutánea

Propiedades farmacológicas

Mecanismo de acción

La mupirocina es un novedoso antibiótico producido a través de la fermentación de *Pseudomonas fluorescens*. La mupirocina inhibe la isoleucil ARNt sintetasa, impidiendo así la síntesis bacteriana de proteínas. Debido a este mecanismo de acción particular y a su estructura química única, la mupirocina no muestra ninguna resistencia cruzada con otros antibióticos clínicamente disponibles.

La mupirocina muestra un bajo riesgo de selección de resistencia bacteriana si se utiliza de acuerdo con la prescripción recomendada.

La mupirocina tiene propiedades bacteriostáticas en concentraciones inhibitorias mínimas y propiedades bactericidas en las concentraciones más altas alcanzadas cuando se aplica localmente.

Efectos farmacodinámicos

La mupirocina es un agente antibacteriano tópico que muestra actividad in vivo contra *Staphylococcus aureus* (incluso cepas resistentes a la meticilina), *S. epidermidis* y especies de *Streptococcus* β -hemolítico.

El espectro de actividad in vitro incluye las siguientes bacterias:

Aerobios grampositivos:

Staphylococcus aureus (incluso cepas productoras de β -lactamasa y cepas resistentes a la meticilina).

Staphylococcus epidermidis (incluso cepas productoras de β -lactamasa y cepas resistentes a la meticilina)

Otros estafilococos coagulasa-negativos (incluso cepas resistentes a la meticilina).

Especies de *Streptococcus*

Aerobios gramnegativos:

Haemophilus influenzae

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Farmacocinética

Absorción

La absorción sistémica de la mupirocina a través de la piel humana intacta es baja a pesar de que puede ocurrir a través de heridas abiertas/piel lesionada. Sin embargo, los ensayos clínicos han demostrado que cuando se administra sistémicamente, se metaboliza a ácido mónico, un metabolito inactivo a nivel microbiológico, y se elimina rápidamente.

Eliminación

La mupirocina se elimina rápidamente del cuerpo a través del metabolismo a ácido mónico, un metabolito inactivo, que se elimina rápidamente por el riñón.

Datos de seguridad preclínicos

Carcinogénesis/mutagénesis

Acta No. 14 de 2014

Página 138 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con mupirocina.

Genotoxicidad

La mupirocina no fue mutagénico en *Salmonella typhimurium* ni en *Escherichia coli* (Ensayo Ames). En un –estudio de Yahagi, se observaron pequeños aumentos de *Salmonella typhimurium* TA98 - a concentraciones altamente citotóxicas. En un ensayo in vitro de mutación genética realizado en animales (MLA), no se observó ningún aumento de la frecuencia de la mutación en ausencia de activación metabólica. En presencia de activación metabólica, se observaron pequeños aumentos de la frecuencia de la mutación en concentraciones altamente citotóxicas. Sin embargo, no se observaron efectos en ensayos de células de levadura para conversión/mutación genética, un ensayo de linfocitos humanos in vitro o un ensayo de síntesis de ADN no programado in vitro (unscheduled DNA synthesis, UDS). Además, un ensayo in vivo de micronúcleos realizado en ratones (daño cromosómico) y un ensayo Cometa realizado en ratas (ruptura de la cepa cadena de ADN) fueron negativos, lo que indicó que los pequeños aumentos observados en concentraciones altamente citotóxicas in vitro no se traducen en la situación in vivo.

Toxicología reproductiva:

Fertilidad

La mupirocina administrada subcutáneamente, en ratas macho 10 semanas antes de aparearse y en ratas hembra 15 días antes de aparearse hasta 20 días posteriores al coito en dosis de hasta 100 mg/kg/día, no tuvo ningún efecto en la fertilidad.

Embarazo:

En estudios de desarrollo embrionario realizados en ratas, no hubo ninguna evidencia de toxicidad del desarrollo en dosis subcutáneas de hasta 375 mg/kg/día.

En un estudio de desarrollo embrionario realizado en conejos con dosis subcutáneas de hasta 160 mg/kg/día, la toxicidad materna (impacto en la ganancia de peso e irritación grave en el lugar de la inyección) en dosis altas dio como resultado el aborto o un desempeño pobre de las camadas. Sin embargo, no hubo ninguna evidencia de toxicidad del desarrollo en fetos de conejos que mantenían un embarazo a término

-Inserto versión GDS14/IPI03 de 23 de Agosto de 2013

-Información para prescribir versión GDS14/IPI03 de 23 de Agosto de 2013

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:

Dosis y administración

Poblaciones

Dosis:

Adultos/niños/ancianos

3 veces al día durante un máximo de 10 días, dependiendo de la respuesta.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis.

Método de administración:

Una pequeña cantidad de crema debe aplicarse en el área afectada con una torunda de algodón o una gasa.

El área tratada puede cubrirse con un apósito.

No mezclar con otras preparaciones, ya que existe el riesgo de dilución, que puede dar como resultado una reducción de la actividad antibacteriana y una posible pérdida de estabilidad de la mupirocina en la crema.

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones:

Bactroban® crema no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Advertencias y precauciones:

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.

-Embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos de los efectos de la mupirocina en la fertilidad de seres humanos. Estudios realizados en ratas no revelaron efectos en la fertilidad.

Embarazo

No se encuentran disponibles datos adecuados de uso durante el embarazo en seres humanos. Estudios realizados en animales no indican toxicidad reproductiva.

La mupirocina solo debe usarse en el embarazo cuando los posibles beneficios superan los riesgos asociados con el tratamiento.

Lactancia

No se encuentran disponibles datos adecuados del uso durante la lactancia en seres humanos y animales.

Si se va a tratar un pezón agrietado, debe lavarse minuciosamente antes de amamantar.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clase de órgano o sistema y su frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (mayor o igual a 1/10), frecuentes (mayor o igual a 1/100, menos de 1/10), poco frecuentes (mayor o igual a 1/1000, menos de 1/100), raros (mayor o igual a 1/10,000, menos de 1/1000), muy raros (menos de 1/10,000), incluidos los eventos aislados.

Se utilizaron datos de ensayos clínicos para determinar la frecuencia de los efectos no deseados entre muy frecuentes e infrecuentes. En primer lugar, se determinaron las reacciones adversas muy infrecuentes a partir de los datos de

experiencia de farmacovigilancia y, por lo tanto, se hace referencia a una tasa de informe en lugar de a la verdadera frecuencia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raros: Reacciones alérgicas sistémicas, como sarpullido generalizado, urticaria y angioedema.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad cutánea

Propiedades farmacológicas

Mecanismo de acción

La mupirocina es un novedoso antibiótico producido a través de la fermentación de *Pseudomonas fluorescens*. La mupirocina inhibe la isoleucil ARNt sintetasa, impidiendo así la síntesis bacteriana de proteínas. Debido a este mecanismo de acción particular y a su estructura química única, la mupirocina no muestra ninguna resistencia cruzada con otros antibióticos clínicamente disponibles.

La mupirocina muestra un bajo riesgo de selección de resistencia bacteriana si se utiliza de acuerdo con la prescripción recomendada.

La mupirocina tiene propiedades bacteriostáticas en concentraciones inhibitorias mínimas y propiedades bactericidas en las concentraciones más altas alcanzadas cuando se aplica localmente.

Efectos farmacodinámicos

La mupirocina es un agente antibacteriano tópico que muestra actividad in vivo contra *Staphylococcus aureus* (incluso cepas resistentes a la meticilina), *S. epidermidis* y especies de *Streptococcus* β -hemolítico.

El espectro de actividad in vitro incluye las siguientes bacterias:

Aerobios grampositivos:

Staphylococcus aureus (incluso cepas productoras de β -lactamasa y cepas resistentes a la meticilina).

Staphylococcus epidermidis (incluso cepas productoras de β -lactamasa y cepas resistentes a la meticilina)

Otros estafilococos coagulasa-negativos (incluso cepas resistentes a la meticilina).

Especies de Streptococcus

Aerobios gramnegativos:

Haemophilus influenzae

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Farmacocinética

Absorción

La absorción sistémica de la mupirocina a través de la piel humana intacta es baja a pesar de que puede ocurrir a través de heridas abiertas/piel lesionada. Sin embargo, los ensayos clínicos han demostrado que cuando se administra sistémicamente, se metaboliza a ácido mónico, un metabolito inactivo a nivel microbiológico, y se elimina rápidamente.

Eliminación

La mupirocina se elimina rápidamente del cuerpo a través del metabolismo a ácido mónico, un metabolito inactivo, que se elimina rápidamente por el riñón.

Datos de seguridad preclínicos

Carcinogénesis/mutagénesis

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con mupirocina.

Genotoxicidad

La mupirocina no fue mutagénico en *Salmonella typhimurium* ni en *Escherichia coli* (Ensayo Ames). En un estudio de Yahagi, se observaron pequeños aumentos de *Salmonella typhimurium* TA98 – a concentraciones altamente citotóxicas. En un ensayo in vitro de mutación genética realizado en animales (MLA), no se observó ningún aumento de la frecuencia de la mutación en ausencia de activación metabólica. En presencia de activación metabólica, se observaron pequeños aumentos de la frecuencia de la mutación en concentraciones altamente citotóxicas. Sin embargo, no se observaron efectos en ensayos de

células de levadura para conversión/mutación genética, un ensayo de linfocitos humanos in vitro o un ensayo de síntesis de ADN no programado in vitro (unscheduled DNA synthesis, UDS). Además, un ensayo in vivo de micronúcleos realizado en ratones (daño cromosómico) y un ensayo Cometa realizado en ratas (ruptura de la cadena de ADN) fueron negativos, lo que indicó que los pequeños aumentos observados en concentraciones altamente citotóxicas in vitro no se traducen en la situación in vivo.

Toxicología reproductiva

Fertilidad

La mupirocina administrada subcutáneamente, en ratas macho 10 semanas antes de aparearse y en ratas hembra 15 días antes de aparearse hasta 20 días posteriores al coito en dosis de hasta 100 mg/kg/día, no tuvo ningún efecto en la fertilidad.

Embarazo

En estudios de desarrollo embrionario realizados en ratas, no hubo ninguna evidencia de toxicidad del desarrollo en dosis subcutáneas de hasta 375 mg/kg/día.

En un estudio de desarrollo embrionario realizado en conejos con dosis subcutáneas de hasta 160 mg/kg/día, la toxicidad materna (impacto en la ganancia de peso e irritación grave en el lugar de la inyección) en dosis altas dio como resultado el aborto o un desempeño pobre de las camadas. Sin embargo, no hubo ninguna evidencia de toxicidad del desarrollo en fetos de conejos que mantenían un embarazo a término.

La Sala recomienda aprobar Inserto versión GDS14/IPI03 de 23 de Agosto de 2013 y la Información para prescribir versión GDS14/IPI03 de 23 de Agosto de 2013, para el producto de la referencia.

3.1.9.4. BETNOVATE® LOCIÓN CAPILAR BETNOVATE® UNGÜENTO BETNOVATE® CREMA

Expediente : 20055745/27702/27705
Radicado : 2014049265
Fecha : 2014/04/28
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : Aspen Bad Oldesloe
Acta No. 14 de 2014

Página 144 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición:

Cada 100 mL contiene valerato de betametasona (micronizado equivalente a betametasona base) 0,114 g

Cada 100 g contiene betametasona 17 valerato equivalente a 0,1g de betametasona

Betametasona 17-valerato 0,122 g

Forma farmacéutica: Loción, Ungüento tópico, Crema tópica.

Indicaciones: Terapia corticoesteroide de la piel.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, lesiones tuberculosas, fungosas o virales de la piel.

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:

Dosis y Administración

Adultos, Ancianos y Niños mayores de 1 año

Las cremas son especialmente apropiadas para las superficies húmedas o exudativas.

Los ungüentos son especialmente apropiados para las lesiones secas, liquenificadas o escamosas.

Las lociones son especialmente apropiadas para el tratamiento de áreas vellosas o cuando se requiere una aplicación mínima en un área extensa.

Aplique una capa delgada y frote suavemente utilizando solo una cantidad suficiente para cubrir toda el área afectada una o dos veces al día hasta por 4 semanas, hasta presentar mejoría, luego reduzca la frecuencia de la aplicación o cambie el tratamiento a una preparación menos potente. Permita un tiempo de absorción adecuado después de cada aplicación, antes de aplicar un emoliente.

En las lesiones más resistentes, como en las placas engrosadas de la psoriasis de codos y rodillas, es posible potenciar el efecto de Betnovate®, si es necesario, ocluyendo el área de tratamiento con una capa de politeno. La oclusión nocturna usualmente solo es adecuada para lograr una respuesta satisfactoria en dichas lesiones; después, la mejoría suele mantenerse mediante la aplicación regular sin oclusión.

Si la condición empeora o no mejora en 2 – 4 semanas, se debe reevaluar el tratamiento y el diagnóstico.

Debido a la naturaleza inflamable de la Loción Betnovate®, los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de una llama abierta durante la aplicación e inmediatamente después de su uso.

Dermatitis atópica (eccema)

El tratamiento con Betnovate® debe reducirse gradualmente una vez que se logre el control, y debe continuarse con un emoliente como tratamiento de mantenimiento. Puede presentarse rebote de dermatosis preexistentes al suspender Betnovate® abruptamente.

Dermatosis recalcitrantes

Pacientes que recidivan con frecuencia

Una vez que se ha tratado eficazmente un episodio agudo con un ciclo continuo de corticoesteroides tópicos, puede considerarse la dosificación intermitente (una vez al día, dos veces a la semana, sin oclusión). Esto ha demostrado ser útil para reducir la frecuencia de las recidivas.

La aplicación debe continuarse sobre todos los sitios afectados o sobre los sitios que se sabe que tienen potencial de recidiva. Este régimen debe combinarse con el uso periódico diario de emolientes. Deben reevaluarse de manera regular tanto la condición como los beneficios y riesgos del tratamiento continuo.

Niños

Betnovate® está contraindicado en niños menores de un año de edad.

Los niños son más propensos a desarrollar efectos secundarios locales y sistémicos de corticoesteroides tópicos y, en general, requieren ciclos más cortos y agentes menos potentes que los adultos.

Debe tenerse cuidado al utilizar Betnovate®, asegurándose que la cantidad aplicada sea la mínima que proporciona un beneficio terapéutico.

Ancianos

Los estudios clínicos no han identificado diferencias en las respuestas entre ancianos y pacientes más jóvenes. La mayor frecuencia de función hepática o renal disminuida en ancianos puede retrasar la eliminación si ocurre absorción sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

Insuficiencia Renal / Hepática

En el caso de absorción sistémica (cuando la aplicación se realiza sobre un área de superficie extensa durante un periodo prolongado), el metabolismo y la eliminación pueden retardarse, aumentando así el riesgo de toxicidad sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

Modificación de Indicaciones

Betnovate® es un corticoesteroide tópico potente indicado para adultos, ancianos y niños mayores de 1 año de edad, para el alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de las dermatosis respondedoras a esteroides. Éstas incluyen las siguientes:

- Dermatitis atópica (incluyendo dermatitis atópica infantil)
- Dermatitis numular (eccema discoide)
- Prúrigo nodular
- Psoriasis (excluyendo psoriasis en placas diseminada)
- Liquen crónico simple (neurodermatitis) y liquen plano
- Dermatitis seborreica
- Dermatitis por contacto irritativa o alérgica
- Lupus eritematoso discoide
- Adjunto al tratamiento con esteroides sistémicos para eritrodermia generalizada
- Reacciones por picaduras de insectos
- Miliaria (salpullido por calor)

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.

Contraindicaciones

Las siguientes condiciones no deben ser tratadas con Betnovate®:

- Infecciones cutáneas no tratadas
- Rosácea
- Acné vulgar
- Prurito sin inflamación
- Prurito perianal y genital
- Dermatitis perioral

Betnovate® está contraindicado en dermatosis en niños menores de un año de edad, incluyendo dermatitis.

Advertencias y Precauciones

Betnovate® debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticoesteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local pueden imitar los síntomas de la condición que está en tratamiento.

En algunos individuos, pueden ocurrir manifestaciones de hipercortisolismo (síndrome de Cushing) y supresión reversible del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), que causen insuficiencia de glucocorticoesteroides, como resultado de la absorción sistémica aumentada de esteroides tópicos. Si se observa alguno de los mencionados anteriormente, disminuya el fármaco gradualmente reduciendo la frecuencia de la aplicación, o sustituyéndolo por un corticoesteroide menos potente. La suspensión abrupta del tratamiento puede causar insuficiencia de glucocorticoesteroides.

Los factores de riesgo para el aumento de los efectos sistémicos son:

- Potencia y fórmula del esteroide tópico
- Duración de la exposición
- Aplicación en un área de superficie extensa

Acta No. 14 de 2014

Página 148 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Uso en áreas de piel ocluidas (ej., áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos (en lactantes el pañal puede actuar como un apósito oclusivo))
- Aumento de la hidratación del estrato córneo
- Uso en áreas de piel delgada como la cara
- Uso en piel abierta o en otras condiciones en las que la barrera de la piel puede estar alterada
- En comparación con los adultos, los niños y los lactantes pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores de corticoesteroides tópicos, y por lo tanto pueden ser más susceptibles a los efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen una barrera de piel inmadura y un cociente más alto de área de superficie/ peso corporal en comparación con los adultos.

Niños

En lactantes y niños menores de 12 años de edad, debe evitarse hasta donde sea posible el tratamiento continuo a largo plazo con corticoesteroides tópicos, ya que es más probable que ocurra supresión adrenal.

Riesgo de infección con oclusión

La infección bacteriana se promueve bajo condiciones calientes, húmedas, dentro de los pliegues de la piel o causadas por apósitos oclusivos. Al utilizar apósitos oclusivos, la piel debe limpiarse antes de aplicar un apósito limpio.

Uso en psoriasis

Los corticoesteroides tópicos deben utilizarse con precaución en psoriasis, ya que se han reportado en algunos casos las recidivas de rebote, el desarrollo de tolerancia, el riesgo de psoriasis pustular generalizada, y el desarrollo de toxicidad local o sistémica causados por la alteración en la función de barrera de la piel. Si se utiliza en psoriasis, es importante supervisar cuidadosamente al paciente.

Aplicación en la cara

La aplicación prolongada en la cara no es recomendable, ya que ésta área es más susceptible de sufrir cambios atróficos.

Aplicación en párpados

Si se aplica en los párpados, debe tenerse precaución para asegurar que la preparación no entra al ojo, ya que la exposición repetida puede causar catarata y glaucoma.

Infección concomitante

Debe utilizarse tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se han infectado. Cualquier diseminación de la infección requiere la suspensión del tratamiento tópico con corticoesteroides, y la administración del tratamiento antimicrobiano apropiado.

Úlceras crónicas de pierna

Algunas veces se utilizan corticoesteroides tópicos para tratar la dermatitis que rodea a las úlceras crónicas. Sin embargo, este uso puede asociarse con una mayor ocurrencia de reacciones locales de hipersensibilidad, y con mayor riesgo de infección local.

Precauciones Especiales de Almacenamiento

Las condiciones de almacenamiento dependen de la vida útil registrada localmente. Mantenga el envase bien cerrado cuando no esté en uso. Los contenidos son inflamables. Mantener alejado del fuego, llama o calor. No deje Loción Betnovate® a la luz solar directa.

- Inserto GDS08/IPI03 de 13 de Septiembre de 2013
- Información para prescribir GDS08/IPI03 de 13 de Septiembre de 2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación de Dosificación

Dosis y Administración:

Adultos, Ancianos y Niños mayores de 1 año.

Las cremas son especialmente apropiadas para las superficies húmedas o exudativas.

Los ungüentos son especialmente apropiados para las lesiones secas, liquenificadas o escamosas.

Las lociones son especialmente apropiadas para el tratamiento de áreas vellosas o cuando se requiere una aplicación mínima en un área extensa.

Aplique una capa delgada y frote suavemente utilizando solo una cantidad suficiente para cubrir toda el área afectada una o dos veces al día hasta por 4 semanas, hasta presentar mejoría, luego reduzca la frecuencia de la aplicación o cambie el tratamiento a una preparación menos potente. Permita un tiempo de absorción adecuado después de cada aplicación, antes de aplicar un emoliente.

En las lesiones más resistentes, como en las placas engrosadas de la psoriasis de codos y rodillas, es posible potenciar el efecto de Betnovate®, si es necesario, ocluyendo el área de tratamiento con una capa de politeno. La oclusión nocturna usualmente solo es adecuada para lograr una respuesta satisfactoria en dichas lesiones; después, la mejoría suele mantenerse mediante la aplicación regular sin oclusión.

Si la condición empeora o no mejora en 2 – 4 semanas, se debe reevaluar el tratamiento y el diagnóstico.

Debido a la naturaleza inflamable de la Loción Betnovate®, los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de una llama abierta durante la aplicación e inmediatamente después de su uso.

Dermatitis atópica (eccema)

El tratamiento con Betnovate® debe reducirse gradualmente una vez que se logre el control, y debe continuarse con un emoliente como tratamiento de mantenimiento.

Puede presentarse rebote de dermatosis preexistentes al suspender Betnovate® abruptamente.

Dermatosis recalcitrantes

Pacientes que recidivan con frecuencia

Una vez que se ha tratado eficazmente un episodio agudo con un ciclo continuo de corticoesteroides tópicos, puede considerarse la dosificación intermitente (una vez al día, dos veces a la semana, sin oclusión). Esto ha demostrado ser útil para reducir la frecuencia de las recidivas.

La aplicación debe continuarse sobre todos los sitios afectados o sobre los sitios que se sabe que tienen potencial de recidiva. Este régimen debe combinarse con el uso periódico diario de emolientes. Deben reevaluarse de manera regular tanto la condición como los beneficios y riesgos del tratamiento continuo.

Niños

Betnovate® está contraindicado en niños menores de un año de edad.

Los niños son más propensos a desarrollar efectos secundarios locales y sistémicos de corticoesteroides tópicos y, en general, requieren ciclos más cortos y agentes menos potentes que los adultos.

Debe tenerse cuidado al utilizar Betnovate®, asegurándose que la cantidad aplicada sea la mínima que proporciona un beneficio terapéutico.

Ancianos

Los estudios clínicos no han identificado diferencias en las respuestas entre ancianos y pacientes más jóvenes. La mayor frecuencia de función hepática o renal disminuida en ancianos puede retrasar la eliminación si ocurre absorción sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

Insuficiencia Renal / Hepática

En el caso de absorción sistémica (cuando la aplicación se realiza sobre un área de superficie extensa durante un periodo prolongado), el metabolismo y la eliminación pueden retardarse, aumentando así el riesgo de toxicidad sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

Modificación de Indicaciones

Betnovate® es un corticoesteroide tópico potente indicado para adultos, ancianos y niños mayores de 1 año de edad, para el alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de las dermatosis respondedoras a esteroides. Éstas incluyen las siguientes:

- Dermatitis atópica (incluyendo dermatitis atópica infantil)
- Dermatitis numular (eccema discoide)
- Prurigo nodular
- Psoriasis (excluyendo psoriasis en placas diseminada)
- Liquen crónico simple (neurodermatitis) y liquen plano
- Dermatitis seborreica

- Dermatitis por contacto irritativa o alérgica
- Lupus eritematoso discoide
- Adjunto al tratamiento con esteroides sistémicos para eritrodermia generalizada
- Reacciones por picaduras de insectos
- Miliaria (salpullido por calor)

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.

Contraindicaciones

Las siguientes condiciones no deben ser tratadas con Betnovate®:

- Infecciones cutáneas no tratadas
- Rosácea
- Acné vulgar
- Prurito sin inflamación
- Prurito perianal y genital
- Dermatitis perioral

Betnovate® está contraindicado en dermatosis en niños menores de un año de edad, incluyendo dermatitis.

Advertencias y Precauciones

Betnovate® debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticoesteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local pueden imitar los síntomas de la condición que está en tratamiento.

En algunos individuos, pueden ocurrir manifestaciones de hipercortisolismo (síndrome de Cushing) y supresión reversible del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), que causen insuficiencia de glucocorticoesteroides, como resultado de la

absorción sistémica aumentada de esteroides tópicos. Si se observa alguno de los mencionados anteriormente, disminuya el fármaco gradualmente reduciendo la frecuencia de la aplicación, o sustituyéndolo por un corticoesteroide menos potente. La suspensión abrupta del tratamiento puede causar insuficiencia de glucocorticoesteroides.

Los factores de riesgo para el aumento de los efectos sistémicos son:

- Potencia y fórmula del esteroide tópico
- Duración de la exposición
- Aplicación en un área de superficie extensa
- Uso en áreas de piel ocluidas (ej., áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos (en lactantes el pañal puede actuar como un apósito oclusivo))
- Aumento de la hidratación del estrato córneo
- Uso en áreas de piel delgada como la cara
- Uso en piel abierta o en otras condiciones en las que la barrera de la piel puede estar alterada
- En comparación con los adultos, los niños y los lactantes pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores de corticoesteroides tópicos, y por lo tanto pueden ser más susceptibles a los efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen una barrera de piel inmadura y un cociente más alto de área de superficie/ peso corporal en comparación con los adultos.

Niños

En lactantes y niños menores de 12 años de edad, debe evitarse hasta donde sea posible el tratamiento continuo a largo plazo con corticoesteroides tópicos, ya que es más probable que ocurra supresión adrenal.

Riesgo de infección con oclusión

La infección bacteriana se promueve bajo condiciones calientes, húmedas, dentro de los pliegues de la piel o causadas por apósitos oclusivos. Al utilizar apósitos oclusivos, la piel debe limpiarse antes de aplicar un apósito limpio.

Uso en psoriasis

Acta No. 14 de 2014

Página 154 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Los corticoesteroides tópicos deben utilizarse con precaución en psoriasis, ya que se han reportado en algunos casos las recidivas de rebote, el desarrollo de tolerancia, el riesgo de psoriasis pustular generalizada, y el desarrollo de toxicidad local o sistémica causados por la alteración en la función de barrera de la piel. Si se utiliza en psoriasis, es importante supervisar cuidadosamente al paciente.

Aplicación en la cara

La aplicación prolongada en la cara no es recomendable, ya que ésta área es más susceptible de sufrir cambios atróficos.

Aplicación en párpados

Si se aplica en los párpados, debe tenerse precaución para asegurar que la preparación no entra al ojo, ya que la exposición repetida puede causar catarata y glaucoma.

Infección concomitante

Debe utilizarse tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se han infectado. Cualquier diseminación de la infección requiere la suspensión del tratamiento tópico con corticoesteroides, y la administración del tratamiento antimicrobiano apropiado.

Úlceras crónicas de pierna

Algunas veces se utilizan corticoesteroides tópicos para tratar la dermatitis que rodea a las úlceras crónicas. Sin embargo, este uso puede asociarse con una mayor ocurrencia de reacciones locales de hipersensibilidad, y con mayor riesgo de infección local.

Precauciones Especiales de Almacenamiento

Las condiciones de almacenamiento dependen de la vida útil registrada localmente. Mantenga el envase bien cerrado cuando no esté en uso. Los contenidos son inflamables. Mantener alejado del fuego, llama o calor. No deje Loción Betnovate® a la luz solar directa.

La Sala recomienda aprobar el Inserto GDS08/IPI03 de 13 de Septiembre de 2013 y la Información para prescribir GDS08/IPI03 de 13 de Septiembre de 2013, para los productos de la referencia.

3.1.9.5. CONCENTRADO DE FACTOR VII

Acta No. 14 de 2014

Página 155 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 226838
Radicado : 2014050094
Fecha : 2014/04/29
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición: Cada vial contiene 600 IU de factor VII

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de desordenes de coagulación

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

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

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes del producto. Alergia conocida a la Heparina o antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

Advertencias:

- Este producto no contiene factor VII activado y no debería emplearse en pacientes hemofílicos con inhibidores.
- Se han documentado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, con los productos de factor VII. Asimismo, se han documentado reacciones de hipersensibilidad con Factor VII NF.
- Debe informarse a los pacientes y/o sus cuidadores sobre los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad. Se les debe informar que suspendan inmediatamente el uso del medicamento y se pongan en contacto con su médico en caso de que se produzcan dichos síntomas.
- En caso de shock, debe aplicarse los tratamientos médicos habituales para el shock.

Acta No. 14 de 2014

Página 156 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Como un concentrado de factor VII derivado del plasma, el producto contiene otras proteínas humanas.

- Entre las medidas habituales para evitar infecciones por el uso de medicamentos preparados a base de sangre o plasma humano se incluyen la selección de donantes, el análisis de donaciones individuales y mezclas de plasmas para marcadores específicos de infección, así como la inclusión de pasos de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados con sangre o plasma humano no puede excluirse por completo la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto incluye virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.
- Las medidas que se han tomado se consideran eficaces para los virus con cubierta, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC); y para los virus sin cubierta de la hepatitis A (VHA).
- Es posible que las medidas tomadas tengan un valor limitado frente a virus sin cubierta, como el parvovirus B19.
- La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (p.ej., anemia hemolítica).
- Debería evaluarse la vacunación adecuada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban de forma regular/repetida productos de factor VII derivados de plasma humano.
- Se recomienda encarecidamente que cada vez que se le administre una dosis de Factor VII NF a un paciente, se anote el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo con los lotes utilizados.
- Existe el riesgo de tromboembolia o coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes son tratados con productos que contienen factor VII de la coagulación humana. Se ha documentado trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda y tromboflebitis con el uso de Factor VII NF.
- En los pacientes a quienes se les administre Factor VII NF deben supervisarse estrechamente las señales y síntomas de coagulación intravascular diseminada o tromboembolia.
- Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, debe realizarse una supervisión especialmente estrecha cuando se administre factor VII de la coagulación humana a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca coronaria, pacientes con enfermedad hepática, pacientes perioperatorios, neonatos u otros pacientes en riesgo de presentar eventos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada.

- En cada una de estas situaciones debe sopesarse el beneficio potencial del tratamiento con Factor VII NF frente al riesgo de dichas complicaciones.
- El tratamiento de reemplazo con factor VII humano (incluyendo el Factor VII NF) puede dar lugar a la formación de anticuerpos circulantes inhibidores del factor VII. En caso de que se produzcan dichos inhibidores, se manifestarán como una respuesta clínica insuficiente.

Precauciones:

- Interferencia con pruebas de laboratorio al realizar pruebas de coagulación sensibles a la heparina en pacientes a quienes se les administran dosis elevadas de Factor VII NF, debe tenerse en cuenta la heparina administradas con el producto.

Posología y método de administración:

- Se recomienda iniciar el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de reemplazo con factores de la coagulación.
- La cantidad que se va a administrar y la frecuencia de la administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica en cada caso individual. Las necesidades individuales de dosis solamente pueden identificarse basándose en determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos de factor VII y en la supervisión continua del estado clínico del paciente.
- El producto debe administrarse por vía intravenosa. Administrar lentamente la solución (sin superar los 2 mL/min).

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se dispone de datos adecuados acerca del uso del Factor VII NF en mujeres embarazadas o madres lactantes. El médico debe sopesar los riesgos potenciales y prescribir Factor VII NF solamente si es claramente necesario.

No se han establecido los efectos de factor VII NF sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas

No hay información sobre los efectos del Factor VII NF sobre la capacidad para manejar o utilizar un automóvil u otra maquinaria pesada.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas de los estudios clínicos

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas en un estudio clínico con 57 pacientes pediátricos y adultos con deficiencia congénita del factor VII a quienes se les administró Concentrado de Factor VII para el control de episodios de sangrado agudos, cubrimiento quirúrgico y para la profilaxis a largo plazo de episodios de sangrado. En el

Acta No. 14 de 2014

Página 158 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

transcurso de dicho estudio se registraron 8234 días de exposición al Concentrado de Factor VII.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido documentadas en la experiencia posterior a la comercialización, citadas atendiendo al Grupo de Órganos y Sistemas de MedDRA, y luego por el término preferido en orden de gravedad, cuando sea viable.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Inhibición* del Factor VII

*Codificado bajo el término preferido de anticuerpo anti factor VII positivo en MedDRA

Trastornos del sistema inmune:

Reacción de hipersensibilidad.

Trastornos psiquiátricos:

Estado de confusión, inquietud.

Trastornos del sistema nervioso:

Trombosis venosa cerebral, mareo, disestesia, dolor de cabeza.

Trastornos cardiacos:

Arritmia.

Trastornos vasculares:

Trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial, hipotensión, sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Broncoespasmo, disnea.

Trastornos gastrointestinales:

Náusea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Prurito.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Molestias en el pecho.

Reacciones en esta clase de medicamentos

Las siguientes reacciones adversas han sido documentadas con otros concentrados de factor VII y concentrados de complejo de protrombina que contenían factor VII.

Acta No. 14 de 2014

Página 159 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, trombosis arterial, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, reacción anafiláctica, urticaria, vómito
-Inserto actualización a CCDS 22920130305 versión Marzo de 2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes del producto. Alergia conocida a la Heparina o antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

Advertencias:

- **Este producto no contiene factor VII activado y no debería emplearse en pacientes hemofílicos con inhibidores.**
- **Se han documentado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, con los productos de factor VII. Asimismo, se han documentado reacciones de hipersensibilidad con Factor VII NF.**
- **Debe informarse a los pacientes y/o sus cuidadores sobre los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad. Se les debe informar que suspendan inmediatamente el uso del medicamento y se pongan en contacto con su médico en caso de que se produzcan dichos síntomas.**
- **En caso de shock, debe aplicarse los tratamientos médicos habituales para el shock.
Como un concentrado de factor VII derivado del plasma, el producto contiene otras proteínas humanas.**
- **Entre las medidas habituales para evitar infecciones por el uso de medicamentos preparados a base de sangre o plasma humano se incluyen la selección de donantes, el análisis de donaciones individuales y mezclas de plasmas para marcadores específicos de infección, así como la inclusión de pasos de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados con sangre o plasma humano no puede excluirse por completo la posibilidad**

de transmitir agentes infecciosos. Esto incluye virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

- Las medidas que se han tomado se consideran eficaces para los virus con cubierta, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC); y para los virus sin cubierta de la hepatitis A (VHA).
- Es posible que las medidas tomadas tengan un valor limitado frente a virus sin cubierta, como el parvovirus B19.
- La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (p.ej., anemia hemolítica).
- Debería evaluarse la vacunación adecuada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban de forma regular/repetida productos de factor VII derivados de plasma humano.
- Se recomienda encarecidamente que cada vez que se le administre una dosis de Factor VII NF a un paciente, se anote el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo con los lotes utilizados.
- Existe el riesgo de tromboembolia o coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes son tratados con productos que contienen factor VII de la coagulación humana. Se ha documentado trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda y tromboflebitis con el uso de Factor VII NF.
- En los pacientes a quienes se les administre Factor VII NF deben supervisarse estrechamente las señales y síntomas de coagulación intravascular diseminada o tromboembolia.
- Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, debe realizarse una supervisión especialmente estrecha cuando se administre factor VII de la coagulación humana a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca coronaria, pacientes con enfermedad hepática, pacientes perioperatorios, neonatos u otros pacientes en riesgo de presentar eventos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada.
- En cada una de estas situaciones debe sopesarse el beneficio potencial del tratamiento con Factor VII NF frente al riesgo de dichas complicaciones.
- El tratamiento de reemplazo con factor VII humano (incluyendo el Factor VII NF) puede dar lugar a la formación de anticuerpos circulantes inhibidores del factor VII. En caso de que se produzcan dichos inhibidores, se manifestarán como una respuesta clínica insuficiente.

Precauciones:

- **Interferencia con pruebas de laboratorio al realizar pruebas de coagulación sensibles a la heparina en pacientes a quienes se les administran dosis**

Acta No. 14 de 2014

Página 161 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

elevadas de Factor VII NF, debe tenerse en cuenta la heparina administradas con el producto.

Posología y método de administración:

- Se recomienda iniciar el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de reemplazo con factores de la coagulación.
- La cantidad que se va a administrar y la frecuencia de la administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica en cada caso individual. Las necesidades individuales de dosis solamente pueden identificarse basándose en determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos de factor VII y en la supervisión continua del estado clínico del paciente.
- El producto debe administrarse por vía intravenosa. Administrar lentamente la solución (sin superar los 2 mL/min).

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se dispone de datos adecuados acerca del uso del Factor VII NF en mujeres embarazadas o madres lactantes. El médico debe sopesar los riesgos potenciales y prescribir Factor VII NF solamente si es claramente necesario.

No se han establecido los efectos de factor VII NF sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas

No hay información sobre los efectos del Factor VII NF sobre la capacidad para manejar o utilizar un automóvil u otra maquinaria pesada.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas de los estudios clínicos

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas en un estudio clínico con 57 pacientes pediátricos y adultos con deficiencia congénita del factor VII a quienes se les administró Concentrado de Factor VII para el control de episodios de sangrado agudos, cubrimiento quirúrgico y para la profilaxis a largo plazo de episodios de sangrado. En el transcurso de dicho estudio se registraron 8234 días de exposición al Concentrado de Factor VII.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido documentadas en la experiencia posterior a la comercialización, citadas atendiendo al Grupo de Órganos y Sistemas de MedDRA, y luego por el término preferido en orden de gravedad, cuando sea viable.

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Inhibición* del Factor VII**

*Codificado bajo el término preferido de anticuerpo anti factor VII positivo en MedDRA

**Trastornos del sistema inmune:
Reacción de hipersensibilidad.**

**Trastornos psiquiátricos:
Estado de confusión, inquietud.**

**Trastornos del sistema nervioso:
Trombosis venosa cerebral, mareo, disestesia, dolor de cabeza.**

**Trastornos cardiacos:
Arritmia.**

**Trastornos vasculares:
Trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial, hipotensión, sofocos**

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:
Broncoespasmo, disnea.**

**Trastornos gastrointestinales:
Náusea.**

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Prurito.**

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:
Molestias en el pecho.**

Reacciones en esta clase de medicamentos

Las siguientes reacciones adversas han sido documentadas con otros concentrados de factor VII y concentrados de complejo de protrombina que contenían factor VII.

Accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, trombosis arterial, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, reacción anafiláctica, urticaria, vómito

La Sala recomienda aprobar el Inserto actualización a CCDS 22920130305 versión Marzo de 2014, para el producto de la referencia.

Acta No. 14 de 2014

Página 163 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La Sala recomienda al grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, ajustar la indicación del producto a la siguiente, la cual se encuentra reportada en el inserto:

Indicación: Tratamiento y profilaxis de trastornos hemorrágicos causados por la deficiencia congénita o adquirida del factor VII.

3.1.9.6. DERMOVATE® LOCIÓN CAPILAR

Expediente : 58452
Radicado : 2014049271
Fecha : 2014/04/28
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : Glaxo Wellcome C.A., Aspen Bad Oldesloe GmbH

Composición: Cada 100 g de loción contiene clobetasol 17 propionato equivalente a 0.05 g de clobetasol propionato anhidro

Forma farmacéutica: Loción.

Indicaciones: Terapia corticosteroide del cuero cabelludo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Acné, rosacea, TBC cutánea, enfermedades virales y fungosas de la piel. Dermatitis en niños menores de un (1) año de edad.

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:

Dosificación y administración

Se debe aplicar una pequeña cantidad de Dermovate® al cuero cabelludo por la mañana y por la noche hasta que se note una mejoría. Es posible entonces mantener la mejoría aplicando una vez al día o con menor frecuencia.

Acta No. 14 de 2014

Página 164 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Debido a la naturaleza inflamable de Dermovate[®], los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de alguna flama durante la aplicación e inmediatamente después de su uso.

Niños

En los niños, son más probables los efectos secundarios locales y sistémicos de los corticosteroides tópicos y, en general, requieren tratamientos más breves y agentes menos potentes que los adultos.

Se debe tener la precaución al usar propionato de clobetasol de asegurarse que la cantidad aplicada sea la mínima que proporcione beneficios terapéuticos.

Ancianos

En estudios clínicos, no se han identificado diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y otros más jóvenes. La mayor frecuencia de disminución de la función hepática o renal en los ancianos puede retardar la eliminación si ocurre una absorción sistémica. Por lo tanto, se debe utilizar la cantidad mínima durante el menor tiempo posible para alcanzar el beneficio clínico deseado.

Disfunción renal/hepática

En caso de absorción sistémica (cuando la aplicación es sobre un área de superficie extensa por un período prolongado), el metabolismo y eliminación se podrían retardar, con lo que aumenta el riesgo de efectos tóxicos sistémicos. Por lo tanto, se debe utilizar la cantidad mínima durante el menor tiempo posible para alcanzar el beneficio clínico deseado.

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones

Dermovate[®] debe usarse con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticosteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local pueden parecerse a los síntomas de la afección que está en tratamiento.

En algunos individuos, se puede generar hipercortisolismo (síndrome de Cushing) e inhibición reversible del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS), que lleve a insuficiencia de glucocorticoides, como resultado de la absorción sistémica incrementada de los corticosteroides tópicos. Si se observa alguna de dichas manifestaciones, retire gradualmente el fármaco reduciendo la frecuencia de su

aplicación o sustituyéndolo con otro corticosteroide menos potente. La interrupción repentina del tratamiento puede provocar insuficiencia de glucocorticoides.

Los factores de riesgo de efectos sistémicos incrementados son:

- potencia y formulación del corticosteroide tópico;
- duración de la exposición;
- aplicación en un área de superficie extensa;
- uso en áreas ocluidas de la piel (p. ej., en áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos);
- aumento de la hidratación del estrato córneo;
- uso en áreas de la piel delgada, como la cara;
- uso en piel denudada u otras afecciones en las que haya deterioro de la función de barrera de la piel;
- en comparación con los adultos, los niños e infantes podrían absorber cantidades proporcionalmente más grandes de corticosteroides tópicos y, por lo tanto, ser más susceptibles a efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen inmadurez de la función de barrera de la piel y proporción de área de superficie sobre peso corporal mayor que los adultos.

Niños

En los infantes y niños menores de 12 años de edad, el tratamiento continuo con corticosteroides tópicos a largo plazo se debe evitar siempre que sea posible, ya que puede ocurrir supresión suprarrenal.

Los niños son más susceptibles de desarrollar cambios atróficos con el uso de corticosteroides tópicos. En caso de necesitar Dermovate propionato para el uso en niños, se recomienda que el tratamiento se limite sólo a unos pocos días y se revise semanalmente.

Riesgo de infección con la oclusión

Las infecciones bacterianas se facilitan con las condiciones de calor y humedad en los pliegues de piel o debidas a apósitos oclusivos. Cuando se utilicen apósitos oclusivos, se debe limpiar la piel antes de aplicar un nuevo apósito.

Uso en la psoriasis

Los corticosteroides tópicos se deben usar con precaución en pacientes con psoriasis, ya que en algunos casos se ha informado de recaídas por reaparición, desarrollo de tolerancia, riesgo de psoriasis pustular generalizada y desarrollo de toxicidad local o sistémica debido a que la función de la piel como barrera está deteriorada. Si se utiliza en la psoriasis, es importante supervisar cuidadosamente al paciente.

Infección concomitante

Se debe usar un tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se hayan infectado. Si la infección se disemina, es necesario interrumpir el tratamiento con el corticosteroide tópico y administrar el tratamiento antimicrobiano apropiado.

Precauciones especiales de almacenamiento

Mantener el envase bien cerrado cuando no se usa. Contenido inflamable. Mantenga alejado del fuego, llama o calor. No deje Dermovate® a la luz directa.

-Inserto GDS11/IP105 de 23 de Agosto de 2013

-Información para prescribir GDS11/IP105 de 23 de Agosto de 2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación de Dosificación

Dosificación y administración:

Se debe aplicar una pequeña cantidad de Dermovate® al cuero cabelludo por la mañana y por la noche hasta que se note una mejoría. Es posible entonces mantener la mejoría aplicando una vez al día o con menor frecuencia.

Debido a la naturaleza inflamable de Dermovate®, los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de alguna flama durante la aplicación e inmediatamente después de su uso.

Niños

En los niños, son más probables los efectos secundarios locales y sistémicos de los corticosteroides tópicos y, en general, requieren tratamientos más breves y agentes menos potentes que los adultos.

Acta No. 14 de 2014

Página 167 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se debe tener la precaución al usar propionato de clobetasol de asegurarse que la cantidad aplicada sea la mínima que proporcione beneficios terapéuticos.

Ancianos

En estudios clínicos, no se han identificado diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y otros más jóvenes. La mayor frecuencia de disminución de la función hepática o renal en los ancianos puede retardar la eliminación si ocurre una absorción sistémica. Por lo tanto, se debe utilizar la cantidad mínima durante el menor tiempo posible para alcanzar el beneficio clínico deseado.

Disfunción renal/hepática

En caso de absorción sistémica (cuando la aplicación es sobre un área de superficie extensa por un período prolongado), el metabolismo y eliminación se podrían retardar, con lo que aumenta el riesgo de efectos tóxicos sistémicos. Por lo tanto, se debe utilizar la cantidad mínima durante el menor tiempo posible para alcanzar el beneficio clínico deseado.

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones:

Dermovate® debe usarse con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticosteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local pueden parecerse a los síntomas de la afección que está en tratamiento.

En algunos individuos, se puede generar hipercortisolismo (síndrome de Cushing) e inhibición reversible del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS), que lleve a insuficiencia de glucocorticoides, como resultado de la absorción sistémica incrementada de los corticosteroides tópicos. Si se observa alguna de dichas manifestaciones, retire gradualmente el fármaco reduciendo la frecuencia de su aplicación o sustituyéndolo con otro corticosteroide menos potente. La interrupción repentina del tratamiento puede provocar insuficiencia de glucocorticoides.

Los factores de riesgo de efectos sistémicos incrementados son:

- Potencia y formulación del corticosteroide tópico;
- Duración de la exposición;

- aplicación en un área de superficie extensa;
- uso en áreas ocluidas de la piel (p. ej., en áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos);
- aumento de la hidratación del estrato córneo;
- uso en áreas de la piel delgada, como la cara;
- uso en piel denudada u otras afecciones en las que haya deterioro de la función de barrera de la piel;
- en comparación con los adultos, los niños e infantes podrían absorber cantidades proporcionalmente más grandes de corticosteroides tópicos y, por lo tanto, ser más susceptibles a efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen inmadurez de la función de barrera de la piel y proporción de área de superficie sobre peso corporal mayor que los adultos.

Niños

En los infantes y niños menores de 12 años de edad, el tratamiento continuo con corticosteroides tópicos a largo plazo se debe evitar siempre que sea posible, ya que puede ocurrir supresión suprarrenal.

Los niños son más susceptibles de desarrollar cambios atróficos con el uso de corticosteroides tópicos. En caso de necesitar Dermovate® propionato para el uso en niños, se recomienda que el tratamiento se limite sólo a unos pocos días y se revise semanalmente.

Riesgo de infección con la oclusión

Las infecciones bacterianas se facilitan con las condiciones de calor y humedad en los pliegues de piel o debidas a apósitos oclusivos. Cuando se utilicen apósitos oclusivos, se debe limpiar la piel antes de aplicar un nuevo apósito.

Uso en la psoriasis

Los corticosteroides tópicos se deben usar con precaución en pacientes con psoriasis, ya que en algunos casos se ha informado de recaídas por reaparición, desarrollo de tolerancia, riesgo de psoriasis pustular generalizada y desarrollo de toxicidad local o sistémica debido a que la función de la piel como barrera está deteriorada. Si se utiliza en la psoriasis, es importante supervisar cuidadosamente al paciente.

Infección concomitante

Se debe usar un tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se hayan infectado. Si la infección se disemina, es necesario interrumpir el tratamiento con el corticosteroide tópico y administrar el tratamiento antimicrobiano apropiado.

Precauciones especiales de almacenamiento:

Mantener el envase bien cerrado cuando no se usa. Contenido inflamable. Mantenga alejado del fuego, llama o calor. No deje Dermovate® a la luz directa.

La Sala recomienda aprobar el Inserto GDS11/IPI05 de 23 de Agosto de 2013 y la Información para prescribir GDS11/IPI05 de 23 de Agosto de 2013, para el producto de la referencia.

3.1.9.7. XOLAIR® 150 mg

Expediente : 19953339
Radicado : 2014061486
Fecha : 2014/05/23
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Novartis Pharma Stein AG. Pharmaceutical Operations Schweiz, Genentech IN.C

Composición: Cada 1,2 mL contiene omalizumab 150 mg.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente, moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticosteroides inhalados

Contraindicaciones: Neoplasias malignas. En los ensayos clínicos realizados en adultos y adolescentes (mayores de 12 años de edad) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo tratado con Xolair® y el grupo de referencia. los casos observados fueron infrecuentes (<1/100), tanto en el grupo de Xolair® como en el grupo de referencia, concretamente se registraron 25 neoplasias malignas en 5015 pacientes tratados con Xolair® (0,5%) y 5 neoplasias malignas en 2854 pacientes del grupo de referencia (0,18%). la diversidad observada en los tipos de cáncer, el tiempo relativamente breve de la exposición y las características clínicas de los casos

individuales indican que no es probable que exista una relación causal. el porcentaje de incidencia general de malignidad observado en el programa de ensayos clínicos de Xolair® fue comparable al registrado en la población general neoplasias malignas.

En un estudio de observación subsecuente donde se compararon 5007 pacientes tratados con Xolair® y 2829 que no fueron tratados con Xolair® a los cuales se les dio seguimiento durante un máximo de 5 años, las tasas de incidencia de tumores malignos primarios por cada 1000 pacientes-año fueron 16.01 (295/18426 pacientes-año) y 19.07 (190/9963 pacientes año), respectivamente, lo que no indica un aumento de riesgo de malignidad.

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:

Se incluye:

Posología en la urticaria crónica espontánea (UCE)

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de la IgG, por ejemplo, de su degradación en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática pueda alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a dichos pacientes.

Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la inocuidad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años de edad; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

En la urticaria espontánea crónica, no se ha determinado la inocuidad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años de edad.

Pacientes geriátricos

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes

- Modificación de Indicaciones:

Asma

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Urticaria crónica espontánea

Xolair (Omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con Urticaria Crónica Espontánea, que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos

- Modificación en Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

- Nuevas Advertencias y Precauciones:

Reacciones alérgicas:

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra Xolair®. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de Xolair®. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos.

Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de Xolair®. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas, pero algunas después de dos horas.

Al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, los pacientes pueden, en contadas ocasiones, generar anticuerpos contra el omalizumab.

Rara vez se han registrado casos de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III) en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab. Estas reacciones comienzan típicamente 1-5 días después de la administración de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgiás, exantemas (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis:

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con Xolair.

Generales:

Xolair® no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo.

Xolair® no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair® no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe tener cautela cuando se administre Xolair® a estos pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con Xolair®. Las reducciones de los corticoesteroides deben realizarse bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual.

Recomendación al usuario

Este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Jeringa precargada, individuos sensibles al látex

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja,

todavía no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair® en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

- Reacciones Adversas: Se incluye:

Urticaria espontánea crónica (UEC)

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la tolerabilidad del omalizumab se evaluaron en 975 pacientes con UEC, de los cuales 733 recibieron omalizumab durante 12 semanas en dosis de 75, 150 o 300 mg cada cuatro semanas, y 242, el placebo. En 490 de los pacientes tratados con omalizumab la administración duró 24 semanas. De los pacientes tratados con omalizumab durante 12 semanas, 175 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 412, la de 300 mg. De los pacientes tratados con omalizumab durante 24 semanas, 87 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 333, la de 300 mg.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg).

La Tabla 6 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas descritas con las dosis recomendadas (150 mg y 300 mg) en los tres estudios de fase III. Tales reacciones se observaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento, con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) en los que recibieron el omalizumab que en los tratados con el placebo, según una evaluación médica. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. La categoría de frecuencia de cada reacción adversa se define según la siguiente convención (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 se puede calcular con los datos disponibles).

Tabla 6 Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad en la UEC (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas.

Acontecimientos descritos adicionalmente en cualquier momento del período de tratamiento entre el día 1 y la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplieran los criterios de reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias altas (placebo: 3,1%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 5,7%), infección de las vías urinarias (placebo: 1,8%, 150 mg: 4,6%, 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal [por congestión de los senos paranasales] (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,3%).

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,9%), dolor en las extremidades (placebo: 0%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 0,9%), dolor osteomuscular (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y en el lugar de la administración: pirexia (placebo: 1,2%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 0,9%).

Reacciones en el lugar de la inyección: Durante los estudios, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en los pacientes del grupo del omalizumab que en los del placebo (300 mg: 2,7%, 150 mg: 0,6%, placebo: 0,8%) y consistían en inflamación, eritema, dolor, equimosis, prurito, hemorragia y urticaria.

Descripción de los aspectos toxicológicos más importantes para las indicaciones de asma alérgica y UEC

Los estudios clínicos en la UEC no han arrojado ningún dato importante que pudiera exigir una modificación de los apartados siguientes.

Tumores malignos

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de comparación. Los casos observados eran infrecuentes (< 1/100) en ambos grupos de tratamiento activo y de comparación. En un estudio posterior de observación quinquenal de 5007 pacientes tratados con Xolair y de 2829 pacientes no tratados con Xolair, las tasas de incidencia de tumores malignos primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un riesgo elevado de neoplasia maligna (cociente de tasas de incidencia: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62–1,13). En otro análisis de los estudios clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento, en los que participaron 4254 pacientes que recibieron Xolair y 3178 pacientes tratados con placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de neoplasia maligna, a juzgar por las tasas de incidencia de 4,14 (14/3382 años-paciente) del grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) del grupo del placebo (cociente de tasas de incidencia: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39 –2,27). La tasa de incidencia general de neoplasia maligna observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue comparable a la que se observa en la población general.

No hubo casos de neoplasia maligna en los pacientes de 6 a <12 años de edad del grupo del omalizumab de los ensayos clínicos, y se registró un solo caso de neoplasia maligna en el grupo de comparación.

Accidentes tromboembólicos arteriales:

En los ensayos clínicos comparativos y durante los análisis provisionales de un estudio de observación, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio de observación, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair, y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de comparación. En un análisis multivariado en el que se controlaron los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91–1,91). Un nuevo análisis de todos los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, reveló que la tasa de ATA era de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair, y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (cociente de tasas de incidencia: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24–5,71).

Trombocitos:

En los estudios clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de trombocitos por debajo del límite inferior del intervalo normal de valores de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han notificado en seres humanos (pacientes mayores de 6 años de edad) disminuciones persistentes de las cifras trombocíticas como las que se observaron en otros primates.

Parasitosis:

En pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados.

- Inserto versión 2014-PSB/GLC-0675-s de 13 de marzo de 2014
- Declaración sucinta versión 2014-PSB/GLC-0675-s de 13 de marzo de 2014

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

- **Modificación de Dosificación:**

Se incluye:

Posología en la urticaria crónica espontánea (UCE)

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de la IgG, por ejemplo, de su degradación en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática pueda alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a dichos pacientes.

Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la inocuidad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años de edad; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

En la urticaria espontánea crónica, no se ha determinado la inocuidad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años de edad.

Pacientes geriátricos

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes

- **Modificación de Indicaciones:**

Asma

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Urticaria crónica espontánea

Xolair (Omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con Urticaria Crónica Espontánea, que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos

- **Modificación en Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.**

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Reacciones alérgicas:

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra Xolair®. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de Xolair®. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos.

Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de Xolair®. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas, pero algunas después de dos horas.

Al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, los pacientes pueden, en contadas ocasiones, generar anticuerpos contra el omalizumab.

Rara vez se han registrado casos de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III) en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab. Estas reacciones comienzan típicamente 1-5 días después de la administración de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgias, exantemas (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis:

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con Xolair.

Generales:

Xolair® no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo.

Xolair® no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair® no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática

subyacente. Se debe tener cautela cuando se administre Xolair® a estos pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con Xolair®. Las reducciones de los corticoesteroides deben realizarse bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual

Recomendación al usuario

Este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Jeringa precargada, individuos sensibles al látex

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, todavía no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair® en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

- Reacciones Adversas: Se incluye:

Urticaria espontánea crónica (UEC)

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la tolerabilidad del omalizumab se evaluaron en 975 pacientes con UEC, de los cuales 733 recibieron omalizumab durante 12 semanas en dosis de 75, 150 o 300 mg cada cuatro semanas, y 242, el placebo. En 490 de los pacientes tratados con omalizumab la administración duró 24 semanas. De los pacientes tratados con omalizumab durante 12 semanas, 175 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 412, la de 300 mg. De los pacientes tratados con omalizumab durante 24 semanas, 87 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 333, la de 300 mg.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg).

La Tabla 6 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas descritas con las dosis recomendadas (150 mg

y 300 mg) en los tres estudios de fase III. Tales reacciones se observaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento, con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) en los que recibieron el omalizumab que en los tratados con el placebo, según una evaluación médica. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. La categoría de frecuencia de cada reacción adversa se define según la siguiente convención (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 se puede calcular con los datos disponibles).

Tabla 6 Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad en la UEC (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas.

Acontecimientos descritos adicionalmente en cualquier momento del período de tratamiento entre el día 1 y la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplieran los criterios de reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias altas (placebo: 3,1%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 5,7%), infección de las vías urinarias (placebo: 1,8%, 150 mg: 4,6%, 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal [por congestión de los senos paranasales] (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,3%).

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,9%), dolor en las extremidades (placebo: 0%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 0,9%), dolor osteomuscular (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y en el lugar de la administración: pirexia (placebo: 1,2%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 0,9%).

Reacciones en el lugar de la inyección: Durante los estudios, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en los pacientes del grupo del omalizumab que en los del placebo (300 mg: 2,7%, 150 mg: 0,6%, placebo: 0,8%) y consistían en inflamación, eritema, dolor, equimosis, prurito, hemorragia y urticaria.

Descripción de los aspectos toxicológicos más importantes para las indicaciones de asma alérgica y UEC

Los estudios clínicos en la UEC no han arrojado ningún dato importante que pudiera exigir una modificación de los apartados siguientes.

Tumores malignos

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el

grupo del tratamiento activo y el grupo de comparación. Los casos observados eran infrecuentes ($< 1/100$) en ambos grupos de tratamiento activo y de comparación. En un estudio posterior de observación quinquenal de 5007 pacientes tratados con Xolair y de 2829 pacientes no tratados con Xolair, las tasas de incidencia de tumores malignos primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un riesgo elevado de neoplasia maligna (cociente de tasas de incidencia: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62–1,13). En otro análisis de los estudios clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento, en los que participaron 4254 pacientes que recibieron Xolair y 3178 pacientes tratados con placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de neoplasia maligna, a juzgar por las tasas de incidencia de 4,14 (14/3382 años-paciente) del grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) del grupo del placebo (cociente de tasas de incidencia: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39 –2,27). La tasa de incidencia general de neoplasia maligna observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue comparable a la que se observa en la población general. No hubo casos de neoplasia maligna en los pacientes de 6 a <12 años de edad del grupo del omalizumab de los ensayos clínicos, y se registró un solo caso de neoplasia maligna en el grupo de comparación.

Accidentes tromboembólicos arteriales:

En los ensayos clínicos comparativos y durante los análisis provisionales de un estudio de observación, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio de observación, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair, y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de comparación. En un análisis multivariado en el que se controlaron los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91–1,91). Un nuevo análisis de todos los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, reveló que la tasa de ATA era de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair, y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (cociente de tasas de incidencia: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24–5,71).

Trombocitos:

En los estudios clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de trombocitos por debajo del límite inferior del intervalo normal de valores de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han notificado en seres humanos (pacientes mayores de 6 años de edad) disminuciones persistentes de las cifras trombocíticas como las que se observaron en otros primates.

Parasitosis:

En pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inseto versión 2014-PSB/GLC-0675-s de 13 de marzo de 2014 y la Declaración sucinta versión 2014-PSB/GLC-0675-s de 13 de marzo de 2014, para el producto de la referencia.

3.1.11. NUEVA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

3.1.11.1. DICLOFENACO 75 mg /3 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19953296
Radicado : 2013120562
Fecha : 2013/10/22
Interesado : Luperly Sabogal Martinez

Composición: Cada 3 mL contiene diclofenaco sódico 75 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable.

Indicaciones: Analgésico antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al diclofenaco o a sus excipientes. Reacciones alérgica a ácido acetil salicílico o AINEs. Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos

nasales y edema angioneurótico. Desordenes de la coagulación, enfermedad cardiovascular, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica moderada y severa. Advertencias: 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 conceptúe acerca de la solicitud de adición de la vía intravenosa para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información presentada es inadecuada para evaluar la seguridad del producto en la vía de administración y el uso propuesto.

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. EFEXOR® XR 37.5 mg CÁPSULAS EFEXOR® XR 75 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EFEXOR® XR 150 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 19931663 / 227311 / 227312
Radicado : 2013087603/2014050177
Fecha : 2014/04/28
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene 37.5mg de venlafaxina.

Cada cápsula de liberación prolongada contiene 75mg de venlafaxina

Cada cápsula de liberación prolongada contiene 150mg de venlafaxina

Forma farmacéutica: Capsula de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de depresión, incluyendo depresión asociada con ansiedad.

Acta No. 14 de 2014

Página 185 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Para la prevención de la recaída y de la recurrencia de la depresión
- Tratamiento de la ansiedad y del trastorno de ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo.
- Tratamiento del trastorno de ansiedad social, incluyendo el tratamiento a largo plazo.
- Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones: 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.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014001560 generado por concepto de Acta No. 45 de 2013, numeral 3.2.4., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.2.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como soporte para el nuevo fabricante de los productos de la referencia.

3.2.2. MESILATO DE IMATINIB

Expediente : 20066294
Radicado : 2013098121/2014050780
Fecha : 2014/05/05
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de imatinib

Acta No. 14 de 2014

Página 186 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cada tableta recubierta contiene 400 mg de imatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Mesilato de imatinib esta indicado para:

- Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) recientemente diagnosticada, cromosoma Filadelfia positivo, así como para el tratamiento de pacientes con LMC cromosoma Filadelfia positivo en crisis blástica, fase acelerada o en fase crónica después de una falla o intolerancia a la terapia con alfa interferona.
- Tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA Ph+) recientemente diagnosticada, cromosoma Filadelfia positivo integrados con quimioterapia.
- Tratamiento de pacientes adultos con tumores estromales gastrointestinales (GIST), no resecables y/o metastáticos.
- Tratamiento adyuvante de pacientes adultos después resección de GIST primario.

Contraindicaciones: El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con alergia al imatinib o a cualquiera de los ingredientes del producto.

Este medicamento está contraindicado para menores de 18 años. El uso de este medicamento no está aprobado para uso pediátrico.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014001567 generado por concepto del Acta No. 47 de 2013, numeral 3.2.9., para continuar con la aprobación de la evaluación del estudio farmacocinético y del inserto para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria a cada una de las preguntas realizadas en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.2.9., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados para el producto de la referencia como evidencia del sistema de adsorción absorción.

La Sala solicita al interesado allegar el inserto para su evaluación, ya que el mismo no se encuentra dentro de la información presentada.

Acta No. 14 de 2014

Página 187 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

3.2.3. ANASTROZOL TABLETAS 1 mg

Expediente : 20076657
Radicado : 2014052940
Fecha : 2014/05/06
Interesado : Astercol Pharma S.A.S.
Fabricante : Gerda Laboratories S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1 mg de anastrozol

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres posmenopáusicas 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 posmenopáusicas no se ha demostrado la eficacia en pacientes receptores de estrógeno negativo a menos que hayan presentado previamente una respuesta clínica positiva al tamoxifeno.

Contraindicaciones: En mujeres premenopáusicas, durante el embarazo y la lactancia, en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 20mL/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.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar 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 recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia como evidencia del sistema de absorción.

3.2.4. PREGAFASE®

Expediente : 20076564
Radicado : 2014051609
Fecha : 2014/05/02
Interesado : Xinetix pharma S.A.S.
Fabricante : MSN Laboratories Private Limited

Composición:

Cada cápsula contiene 75 mg de pregabalina
Cada cápsula contiene 150 mg de pregabalina
Cada cápsula contiene 300 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

- * Manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética.
- * Manejo de la neuralgia posherpética
- * Tratamiento coadyuvante en pacientes adultos con crisis de inicio parcial.
- * Manejo de la fibromialgia.

Contraindicaciones:

La pregabalina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la pregabalina o cualquiera de sus componentes

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar 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 recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia como evidencia del sistema de absorción.

3.2.5. BLU- DOL®

Expediente : 20077448

Acta No. 14 de 2014

Página 189 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Radicado : 2014061973
Fecha : 2014/05/23
Interesado : Compañía de Representaciones Médicas S.A. C.T.P. Medica S.A.
Fabricante : DR R Pflieger GmbH

Composición: Cada supositorio contiene:

Paracetamol 125 mg en 1 gramo
Paracetamol 250 mg en 1 gramo

Forma farmacéutica: Supositorios

Indicaciones: Analgésico y antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al paracetamol o cualquiera de los otros ingredientes.

Hipersensibilidad a la soya o maní.

Enfermedad hepática severa (Child – Pugh < 9)

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los Estudios Farmacocinéticos de Paracetamol Supositorios de 125 y 250 mg. Adicionalmente se solicita la aprobación del Inserto versión 20 de Julio de 2010 e Información para Prescribir versión 20 de Julio de 2010.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la validación del método analítico, y el inserto y la Información para prescribir en español, para su evaluación.

Adicionalmente, la Sala recomienda incluir el producto de la referencia, en la Norma farmacológica: 19.4.0.0.N10

**3.2.6. EXPOZEPINA® 300mg
EXPOZEPINA® 600mg**

Expediente : 20076562
Radicado : 2014051555
Fecha : 2014/05/02
Interesado : Laboratorios Expofarma S.A

Acta No. 14 de 2014

Página 190 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fabricante : Jubilant Life Science Ltd

Composición: Cada tableta recubierta contiene: Oxcarbazepina 300 mg, Oxcarbazepina 600 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Está indicado para su uso como monoterapia o como terapia coadyuvante en el tratamiento de crisis parciales en adultos y como monoterapia en el tratamiento de crisis parciales en niños de 4 años y más con epilepsia y como terapia complementaria en niños de 2 años y más con epilepsia.

Contraindicaciones: No debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a la oxcarbazepina o a cualquiera de sus componentes

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos para los productos de la referencia.

Adicionalmente el interesado solicita aprobación de la información para prescribir para el profesional versión enero 2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos *in vivo* para la concentración de 600 mg del producto de la referencia.

Sin embargo, la Sala considera que se deben allegar los perfiles de disolución para la concentración de 300 mg.

Por último, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir para el profesional versión enero 2014, para los productos de la referencia.

**3.2.7. OXETOL® 300mg
OXETOL® 600mg**

Expediente : 20069115
Radicado : 2013128580/2014055954
Fecha : 2014/05/12

Acta No. 14 de 2014

Página 191 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : Química Fina S.A.
Fabricante : Sun Pharmaceutical Ind. Ltd

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014001875 conforme concepto emitido en el Acta No. 02 de 2014, numeral 3.2.6., en el sentido de desistir de la solicitud de aprobación de estudios farmacocinéticos realizada mediante radicado 2013128580

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento al trámite solicitado con el radicado 2013128580 y procede de conformidad.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. NEVANAC® SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Radicado : 2013116471/2014051179
Expediente : 19973105
Fecha : 2014/05/12
Interesado : Alcon Laboratories INC.

Composición: Cada 100 mL contiene nepafenaco 100 mg

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica.

Indicaciones: Prevención y tratamiento del dolor y la inflamación asociada con la cirugía de catarata.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al nepafenaco o a cualquiera de los auxiliares de formulación del producto. Existe un riesgo potencial de sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE's); por lo tanto, se debe tener precaución en los pacientes que hayan presentado hipersensibilidad a estos medicamentos, se ha reportado el riesgo potencial de aumento del tiempo de sangrado por alteración de la agregación plaquetaria con algunos AINE's, su aplicación tópica podría producir sangrado asociada a cirugía ocular.

Acta No. 14 de 2014

Página 192 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora respuesta al requerimiento del Acta No. 52 de 2013, numeral 3.3.1., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de Inserto versión 2013.

Adicionalmente el interesado aclara que dentro de la información presentada para evaluación no se solicitó aprobación e inclusión del grupo etario niños, la indicación del producto es para adultos y por lo tanto el requerimiento de allegar estudios clínicos adicionales para justificar su indicación en menores no aplica.

Modificación de Dosificación:

Posología y forma de administración:

Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada:

Para la prevención y el tratamiento del dolor y de la inflamación, la dosis es de 1 gota de Nevanac[®] administrada 3 veces al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s).

Se debe empezar el día anterior a la cirugía de catarata, continuar durante el día de la cirugía y hasta los 21 días del periodo postoperatorio, según prescripción médica. Debe administrarse una gota adicional de 30 a 120 minutos antes de la cirugía.

Para la reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos, la dosis es de 1 gota de Nevanac[®] administrada 3 veces al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). Se debe empezar el día anterior a la cirugía de catarata, continuar durante el día de la cirugía y hasta los 60 días del período postoperatorio, según prescripción médica.

Debe administrarse una gota adicional de 30 a 120 minutos antes de la cirugía.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Nevanac[®] en niños. No se dispone de datos. No existe una indicación específica para Nevanac[®] en la población pediátrica.

Uso en insuficiencia hepática y renal:

No se ha estudiado Nevanac® en pacientes con hepatopatías o insuficiencia renal. Después de su administración oftálmica, nepafenaco se elimina principalmente por biotransformación y la exposición sistémica es muy baja. No se requiere ajuste de dosis en estos pacientes

Modificación de Indicaciones

Prevención y Tratamiento del dolor y la Inflamación asociada con la Cirugía de Catarata y Reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos

Modificación en Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o a otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Al igual que otros AINES, Nevanac® también está contraindicado en pacientes a los que el ácido salicílico u otros AINES provoquen ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.

Modificación de Advertencias y precauciones especiales de empleo:

No inyectar. Indique a los pacientes que no deben ingerir Nevanac®. Indique a los pacientes que deben evitar la exposición a la luz solar durante el tratamiento con Nevanac®.

El uso de AINES oftálmicos puede causar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de AINES oftálmicos puede provocar ruptura epitelial, adelgazamiento de la córnea, erosión corneal, úlcera corneal o perforación corneal.

Estos efectos pueden comprometer la visión. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Nevanac® en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea.

Los AINES oftálmicos pueden enlentecer o retrasar la cicatrización. También se sabe que los corticoides oftálmicos enlentecen o retrasan la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización.

La experiencia postcomercialización con AINES oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones oculares en un corto periodo de tiempo. Por ello, los AINES oftálmicos deben usarse con precaución en estos pacientes. El uso prolongado de AINES oftálmicos puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas y su gravedad.

Se ha notificado que la administración oftálmica de AINES asociada a cirugía ocular puede provocar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluyendo hipemas).

Nevanac[®] debe usarse con precaución en pacientes en los que exista tendencia al sangrado o que estén recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado.

Se dispone de datos muy limitados sobre el uso concomitante de análogos de prostaglandina y Nevanac[®]. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de ambos no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos.

Nevanac[®] contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular y que altera el color de las lentes de contacto blandas. Además no se recomienda el uso de lentes de contacto durante el periodo postoperatorio de cirugía de catarata. Por lo tanto, se debe recomendar a los pacientes que no lleven lentes de contacto durante el tratamiento con Nevanac[®].

Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por cloruro de benzalconio, que se emplea frecuentemente como conservante en productos oftálmicos.

Puesto que Nevanac[®] contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que utilicen este medicamento con frecuencia o durante un periodo prolongado.

El empleo de medicamentos antiinflamatorios por vía oftálmica puede enmascarar una infección ocular aguda y por otra parte los AINES no poseen propiedades antimicrobianas. En caso de infección ocular, su utilización conjunta con antiinfecciosos debe realizarse con precaución.

Sensibilidad cruzada:

Acta No. 14 de 2014

Página 195 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Es posible que se produzca sensibilidad cruzada de nepafenaco con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético y otros AINES.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

En estudios in vitro se ha observado un potencial muy bajo de interacciones con otros medicamentos e interacciones relacionadas con la unión a proteínas.

Otras Precauciones:

Indique a los pacientes que deben agitar bien el frasco antes de utilizarlo.

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones deben espaciarse al menos 5 minutos.

Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco.

Indique a los pacientes que deben mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

No hay datos relativos al efecto de Nevanac sobre la fertilidad humana.

Embarazo

No hay datos adecuados relativos al uso de nepafenaco en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad sobre la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Debido a que después del tratamiento con Nevanac® la exposición sistémica en mujeres no embarazadas es insignificante, el riesgo durante el embarazo puede considerarse bajo. Sin embargo, como la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrional/fetal y/o al parto y/o al desarrollo postnatal, no se recomienda utilizar Nevanac® durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si nepafenaco es excretado en la leche humana. Los estudios en animales muestran que nepafenaco se excreta en la leche de ratas. Sin embargo, dado que la exposición sistémica a nepafenaco en mujeres en periodo de lactancia es insignificante, no se espera que tenga efectos en los lactantes. Nevanac® puede administrarse durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que con otros colirios, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.3.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Aprobación de Inserto versión 2013.**

Modificación de Dosificación

Posología y forma de administración:

Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada:

Para la prevención y el tratamiento del dolor y de la inflamación, la dosis es de 1 gota de Nevanac® administrada 3 veces al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s).

Se debe empezar el día anterior a la cirugía de catarata, continuar durante el día de la cirugía y hasta los 21 días del periodo postoperatorio, según prescripción médica. Debe administrarse una gota adicional de 30 a 120 minutos antes de la cirugía.

Para la reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos, la dosis es de 1 gota de Nevanac® administrada 3 veces al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). Se debe empezar el día anterior a la cirugía de catarata, continuar durante el día de la cirugía y hasta los 60 días del periodo postoperatorio, según prescripción médica.

Debe administrarse una gota adicional de 30 a 120 minutos antes de la cirugía.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Nevanac® en niños. No se dispone de datos. No existe una indicación específica para Nevanac® en la población pediátrica.

Uso en insuficiencia hepática y renal:

No se ha estudiado Nevanac® en pacientes con hepatopatías o insuficiencia renal. Después de su administración oftálmica, nepafenaco se elimina principalmente por biotransformación y la exposición sistémica es muy baja. No se requiere ajuste de dosis en estos pacientes

Modificación de Indicaciones

Prevención y Tratamiento del dolor y la Inflamación asociada con la Cirugía de Catarata y Reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos

Modificación en Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o a otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Al igual que otros AINES, Nevanac® también está contraindicado en pacientes a los que el ácido salicílico u otros AINES provoquen ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.

Modificación de Advertencias y precauciones especiales de empleo

No inyectar. Indique a los pacientes que no deben ingerir Nevanac®. Indique a los pacientes que deben evitar la exposición a la luz solar durante el tratamiento con Nevanac®.

El uso de AINES oftálmicos puede causar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de AINES oftálmicos puede provocar ruptura epitelial, adelgazamiento de la córnea, erosión corneal, úlcera corneal o perforación corneal.

Estos efectos pueden comprometer la visión. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Nevanac® en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea.

Los AINES oftálmicos pueden enlentecer o retrasar la cicatrización. También se sabe que los corticoides oftálmicos enlentecen o retrasan la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización.

La experiencia postcomercialización con AINES oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones oculares en un corto periodo de tiempo. Por ello, los AINES oftálmicos deben usarse con precaución en estos pacientes. El uso prolongado de AINES oftálmicos puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas y su gravedad.

Se ha notificado que la administración oftálmica de AINES asociada a cirugía ocular puede provocar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluyendo hipemas).

Nevanac[®] debe usarse con precaución en pacientes en los que exista tendencia al sangrado o que estén recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado.

Se dispone de datos muy limitados sobre el uso concomitante de análogos de prostaglandina y Nevanac[®]. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de ambos no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos.

Nevanac[®] contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular y que altera el color de las lentes de contacto blandas. Además no se recomienda el uso de lentes de contacto durante el periodo postoperatorio de cirugía de catarata. Por lo tanto, se debe recomendar a los pacientes que no lleven lentes de contacto durante el tratamiento con Nevanac[®].

Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por cloruro de benzalconio, que se emplea frecuentemente como conservante en productos oftálmicos.

Puesto que Nevanac® contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que utilicen este medicamento con frecuencia o durante un periodo prolongado.

El empleo de medicamentos antiinflamatorios por vía oftálmica puede enmascarar una infección ocular aguda y por otra parte los AINES no poseen propiedades antimicrobianas. En caso de infección ocular, su utilización conjunta con antiinfecciosos debe realizarse con precaución.

Sensibilidad cruzada:

Es posible que se produzca sensibilidad cruzada de nepafenaco con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético y otros AINES.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

En estudios in vitro se ha observado un potencial muy bajo de interacciones con otros medicamentos e interacciones relacionadas con la unión a proteínas.

Otras Precauciones:

Indique a los pacientes que deben agitar bien el frasco antes de utilizarlo.

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones deben espaciarse al menos 5 minutos.

Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco.

Indique a los pacientes que deben mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de Nevanac sobre la fertilidad humana.

Embarazo

No hay datos adecuados relativos al uso de nepafenaco en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad sobre la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Debido a que después del tratamiento con Nevanac® la exposición sistémica en mujeres no embarazadas es insignificante, el riesgo durante el embarazo puede considerarse bajo. Sin embargo, como la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar

negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrional/fetal y/o al parto y/o al desarrollo postnatal, no se recomienda utilizar Nevanac® durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si nepafenaco es excretado en la leche humana. Los estudios en animales muestran que nepafenaco se excreta en la leche de ratas. Sin embargo, dado que la exposición sistémica a nepafenaco en mujeres en periodo de lactancia es insignificante, no se espera que tenga efectos en los lactantes. Nevanac® puede administrarse durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que con otros colirios, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

3.3.2. OMNISCAN® INYECTABLE

Expediente : 203677
Radicado : 2014052323
Fecha : 2014/05/05
Interesado : General Medica de Colombia S.A. Gemedco S.A.

Composición: Cada 1 mL de solución inyectable contiene gadodiamida 287 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Medio de contraste para RNM para pacientes mayores de 6 meses.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

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

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:
Advertencias y precauciones especiales de uso

Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de una reacción, incluyendo reacciones cardiovasculares o anafilactoides serias, con riesgo para la vida o fatales, u otras reacciones de idiosincrasia, especialmente en aquellos pacientes con hipersensibilidad clínica conocida o antecedentes de asma u otros trastornos respiratorios de origen alérgico. En consecuencia, deberá planearse con antelación un curso de acción, teniendo disponibles las drogas y el equipamiento necesarios para el tratamiento inmediato, para el caso de que ocurra una reacción seria.

Se ha reportado la aparición de la condición denominada fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) asociado con el uso de Omniscan® inyectable (gadodiamida) y otros medios de contraste que contienen gadolinio en pacientes con insuficiencia renal aguda. Por lo tanto no use Omniscan® inyectable en estos pacientes a menos que los beneficios sean claramente mayores que los riesgos. Se debe ser muy cauteloso en el uso y la dosificación de Omniscan® inyectable en pacientes con síndromes hepato renales.

Pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser tratados con cuidado. El riesgo, en caso que haya, para la aparición de FSN en pacientes con insuficiencia renal moderado es desconocido.

En algunos pacientes se han observado modificaciones transitorias del hierro sérico (dentro del rango normal en la mayoría de los casos), después de la administración de Omniscan® inyectable. La significación clínica de esto, en caso de haberla, no se conoce, pero todos los pacientes en los que se observó este efecto permanecieron asintomáticos.

Omniscan® inyectable interfiere con las mediciones de la calcemia, obtenida con algunos métodos colorimétricos (complejométricos) comúnmente utilizados en los hospitales. También puede interferir con la determinación de otros electrolitos (por ejemplo, el hierro). Por esta razón, se recomienda no emplear tales métodos durante las 12 a 24 horas posteriores a la administración de Omniscan® inyectable. En caso de que tales mediciones sean necesarias, se recomienda el uso de otros métodos.

En algunos pacientes con alteración grave de la función renal ($FG < 10$ mL/min), se han observado pequeñas reducciones adicionales de dicha filtración, sin signos de nefrotoxicidad, después de la administración de Omniscan® inyectable. Dado que no se conoce con exactitud la relevancia clínica de estos hallazgos, el empleo de Omniscan® inyectable en tales pacientes deberá ser cauteloso.

Desordenes del sistema nervioso central: en pacientes que sufren de epilepsia o de lesiones cerebrales la probabilidad de que ocurran convulsiones durante el examen puede incrementarse. Se requieren precauciones cuando se examinan estos pacientes (p. e. monitoreo del paciente) y la disponibilidad del equipo y de los productos medicinales necesarios para el tratamiento oportuno de posibles convulsiones.

Modificación Efectos Adversos:

Todos los efectos adversos han sido transitorios y de intensidad leve en la mayoría de los casos. Ocasionalmente se han observado malestar con sensación general de calor y frialdad o sensación de presión local o dolor en el sitio de la inyección. Con menos frecuencia se han informado casos de mareos, náuseas, dolor de cabeza y alteraciones del gusto o del olfato. Reacciones raras son: vómitos, somnolencia, parestesias, alteraciones de la visión, diarrea, ansiedad, disnea, dolor en el pecho, taquicardia, temblor, artralgia o síntomas de tipo alérgico, como urticaria, prurito o irritación de la garganta. También pueden ocurrir reacciones anafilactoides.

En muy raras ocasiones se han observado convulsiones después de administrar Omniscan® inyectable, tal como ocurre con otros medios de contraste paramagnéticos para RM. Sin embargo, la relación causal parece cuestionable.

Fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con insuficiencia renal aguda ha sido reportado.

Se observó insuficiencia renal transitoria en un paciente incluido en los ensayos clínicos. El paciente había recibido un medio de contraste radiográfico para mielografía, 22 horas antes de la inyección de Omniscan® inyectable. No se ha establecido la relación causal para esta reacción.

-Inserto versión 1180483 COL

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de una reacción, incluyendo reacciones cardiovasculares o anafilactoides serias, con riesgo para la vida o fatales, u otras reacciones de idiosincrasia, especialmente en aquellos pacientes con hipersensibilidad clínica conocida o antecedentes de asma u otros trastornos respiratorios de origen alérgico. En consecuencia, deberá planearse con antelación un curso de acción, teniendo disponibles las drogas y el equipamiento necesarios para el tratamiento inmediato, para el caso de que ocurra una reacción seria.

Se ha reportado la aparición de la condición denominada fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) asociado con el uso de Omniscan® inyectable y otros medios de contraste que contienen gadolinio en pacientes con insuficiencia renal aguda. Por lo tanto no use Omniscan® inyectable en estos pacientes a menos que los beneficios sean claramente mayores que los riesgos. Se debe ser muy cauteloso en el uso y la dosificación de Omniscan® inyectable en pacientes con síndromes hepato renales.

Pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser tratados con cuidado. El riesgo, en caso que haya, para la aparición de FSN en pacientes con insuficiencia renal moderado es desconocido.

En algunos pacientes se han observado modificaciones transitorias del hierro sérico (dentro del rango normal en la mayoría de los casos), después de la administración de Omniscan® inyectable. La significación clínica de esto, en caso de haberla, no se conoce, pero todos los pacientes en los que se observó este efecto permanecieron asintomáticos.

Omniscan® inyectable interfiere con las mediciones de la calcemia, obtenida con algunos métodos colorimétricos (complejométricos) comúnmente utilizados en los hospitales. También puede interferir con la determinación de otros electrolitos (por ejemplo, el hierro). Por esta razón, se recomienda no emplear tales métodos durante las 12 a 24 horas posteriores a la administración de Omniscan® inyectable. En caso de que tales mediciones sean necesarias, se recomienda el uso de otros métodos.

En algunos pacientes con alteración grave de la función renal ($FG < 10$ mL/min), se han observado pequeñas reducciones adicionales de dicha filtración, sin signos de nefrotoxicidad, después de la administración de Omniscan® inyectable. Dado que no se conoce con exactitud la relevancia clínica de estos hallazgos, el empleo de Omniscan® inyectable en tales pacientes deberá ser cauteloso.

Desórdenes del sistema nervioso central: en pacientes que sufren de epilepsia o de lesiones cerebrales la probabilidad de que ocurran convulsiones durante el examen puede incrementarse. Se requieren precauciones cuando se examinan estos pacientes (p. ej. monitoreo del paciente) y la disponibilidad del equipo y de los productos medicinales necesarios para el tratamiento oportuno de posibles convulsiones.

Modificación Efectos Adversos

Todos los efectos adversos han sido transitorios y de intensidad leve en la mayoría de los casos. Ocasionalmente se han observado malestar con sensación general de calor y frialdad o sensación de presión local o dolor en el sitio de la inyección. Con menos frecuencia se han informado casos de mareos, náuseas, dolor de cabeza y alteraciones del gusto o del olfato. Reacciones raras son: vómitos, somnolencia, parestesias, alteraciones de la visión, diarrea, ansiedad, disnea, dolor en el pecho, taquicardia, temblor, artralgia o síntomas de tipo alérgico, como urticaria, prurito o irritación de la garganta. También pueden ocurrir reacciones anafilactoides.

En muy raras ocasiones se han observado convulsiones después de administrar Omniscan® inyectable, tal como ocurre con otros medios de contraste paramagnéticos para RM. Sin embargo, la relación causal parece cuestionable.

Fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con insuficiencia renal aguda ha sido reportado.

Se observó insuficiencia renal transitoria en un paciente incluido en los ensayos clínicos. El paciente había recibido un medio de contraste radiográfico para mielografía, 22 horas antes de la inyección de Omniscan® inyectable. No se ha establecido la relación causal para esta reacción.

La Sala recomienda aprobar el Inserto versión 1180483 COL, para el producto de la referencia.

3.3.3. ALDURAZYME®

Expediente : 19961931
Radicado : 2014052509

Acta No. 14 de 2014

Página 205 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/05/05
Interesado : Genzyme de Colombia S.A.

Composición: Cada frasco ampolla por 5 mL contiene laronidasa 2,9 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis I para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del producto

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

-Modificación de Indicaciones:

Terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis I (MPS I; deficiencia de α -L-iduronidasa) para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad

-Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones

No se conocen contraindicaciones para el uso de Laronidasa.

Advertencia

Riesgo de anafilaxia.

Se han observado reacciones anafilácticas de riesgo de vida en algunos pacientes durante las infusiones con Aldurazyme. Por lo tanto, cuando se administra Aldurazyme, debe existir apoyo médico apropiado rápidamente disponible. Los pacientes con función respiratoria comprometida o enfermedad respiratoria aguda pueden encontrarse en riesgo de exacerbación seria de su compromiso respiratorio debido a reacciones a la infusión, y requieren monitoreo adicional

Advertencias y Precauciones de empleo

Reacciones de Hipersensibilidad/Riesgo de Anafilaxia

Acta No. 14 de 2014

Página 206 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Pacientes tratados con Aldurazyme pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión. En los estudios clínicos, un paciente desarrolló una reacción anafiláctica severa aproximadamente 3 horas después de la iniciación de la infusión (a la Semana 62 de tratamiento) que consistió en urticaria y obstrucción de las vías aéreas. La resucitación requirió traqueotomía de emergencia. La obstrucción de las vías aéreas superiores relacionadas con MPS I puede haber contribuido a la severidad de la reacción. Adicionalmente, un paciente de 3 años severamente afectado, tratado con producto comercial, experimentó una reacción anafiláctica y un paro respiratorio.

La mayoría de las reacciones asociadas a la infusión (RAIs) pueden ser controladas disminuyendo la velocidad de infusión y/o tratamiento con antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales. Si ocurrieran reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas severas, debe discontinuarse inmediatamente la infusión de Aldurazyme e iniciarse un tratamiento adecuado.

Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de readministrar Aldurazyme® después de una reacción anafiláctica o alérgica grave. Se debe tener cuidado extremo, con medidas adecuadas de resucitación disponibles, si se toma la decisión de readministrar el producto.

General

Los pacientes con enfermedad aguda al momento de la infusión de Aldurazyme® parecen estar en mayor riesgo de padecer reacciones relacionadas a la infusión. Debe darse especial consideración al estado clínico del paciente antes de la administración de Aldurazyme®.

Se recomienda enfáticamente que los pacientes reciban antipiréticos y/o antihistamínicos 60 minutos antes de comenzar la infusión. Si ocurriera una reacción, independientemente del pretratamiento, la disminución de la velocidad de infusión, la interrupción transitoria de la infusión y/o la administración de antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales, pueden mejorar los síntomas.

Ensayos de laboratorio útiles para el monitoreo de los pacientes

La evaluación de la bioactividad durante los estudios clínicos incluyó cambios en los niveles urinarios de glicosaminoglicanos (GAG), que demostraron disminuir en pacientes tratados con Aldurazyme® comparados con los tratados con placebo.

Como observado en los estudios clínicos, es de esperar que los pacientes desarrollen anti - cuerpos al Aldurazyme®. Se recomienda enfáticamente que los pacientes sean monitoreados por la formación de anticuerpos IgG.

Efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios con Aldurazyme sobre los efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada.

Precauciones

Interacciones

Interacciones Medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente las interacciones medicamentosas.

No se han realizado estudios de metabolismo in vitro.

Medicamento/Alimentos

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente la interacción medicamento/ alimentos.

Incompatibilidades farmacéuticas

En ausencia de estudios de compatibilidad, Aldurazyme® no debe ser mezclado con otros productos en la misma infusión.

Ensayos de laboratorio para el producto

No se especifica ninguno.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de Aldurazyme®.

Laronidasa IV administrada en dosis hasta de 3,6 mg / kg (6,2 veces la dosis humana) no tienen ningún efecto sobre la fertilidad y la función reproductora de ratas machos y hembras).

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios sobre la reproducción en ratas macho y hembra que no revelaron evidencias de deterioro de la fertilidad ni de perjuicio al feto a causa de Aldurazyme®. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, Aldurazyme® debe usarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

Labor de parto y alumbramiento

Acta No. 14 de 2014

Página 208 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nada especificado.

Lactancia

No se sabe si Aldurazyme[®] se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, deben tomarse las precauciones necesarias si se administra Aldurazyme[®] a una mujer en período de lactancia.

Uso Pediátrico

En general, la seguridad y eficacia del tratamiento de Aldurazyme[®] administrado a 0,58 mg/kg (100 U/kg) cada semana en pacientes pediátricos es consistente con las observadas en adultos.

La seguridad y eficacia de Aldurazyme[®] se evaluó a las 52 semanas, en un estudio clínico de etiqueta abierta, no controlado en 20 pacientes con MPS I, con edades entre los 6 meses a los 5 años de edad, y se encontró que era similar a la seguridad y la eficacia de Aldurazyme[®] en pacientes pediátricos de 6 a 18 años, y adultos.

Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de Aldurazyme[®] no incluyeron pacientes de 65 años y más. No se conoce si ellos responden de manera diferente respecto a los pacientes más jóvenes.

-Inserto REV ABRIL/2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia así:

Modificación de Indicaciones

Terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis I (MPS I; deficiencia de α -L-iduronidasa) para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad.

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones

Incluir “Hipersensibilidad al medicamento”

Advertencia

Riesgo de anafilaxia.

Acta No. 14 de 2014

Página 209 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se han observado reacciones anafilácticas de riesgo de vida en algunos pacientes durante las infusiones con Aldurazyme®. Por lo tanto, cuando se administra Aldurazyme®, debe existir apoyo médico apropiado rápidamente disponible. Los pacientes con función respiratoria comprometida o enfermedad respiratoria aguda pueden encontrarse en riesgo de exacerbación seria de su compromiso respiratorio debido a reacciones a la infusión, y requieren monitoreo adicional

Advertencias y Precauciones de empleo

Reacciones de Hipersensibilidad/Riesgo de Anafilaxia

Pacientes tratados con Aldurazyme® pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión. En los estudios clínicos, un paciente desarrolló una reacción anafiláctica severa aproximadamente 3 horas después de la iniciación de la infusión (a la Semana 62 de tratamiento) que consistió en urticaria y obstrucción de las vías aéreas. La resucitación requirió traqueotomía de emergencia. La obstrucción de las vías aéreas superiores relacionadas con MPS I puede haber contribuido a la severidad de la reacción. Adicionalmente, un paciente de 3 años severamente afectado, tratado con producto comercial, experimentó una reacción anafiláctica y un paro respiratorio.

La mayoría de las reacciones asociadas a la infusión (RAIs) pueden ser controladas disminuyendo la velocidad de infusión y/o tratamiento con antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales. Si ocurrieran reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas severas, debe discontinuarse inmediatamente la infusión de Aldurazyme e iniciarse un tratamiento adecuado.

Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de readministrar Aldurazyme® después de una reacción anafiláctica o alérgica grave. Se debe tener cuidado extremo, con medidas adecuadas de resucitación disponibles, si se toma la decisión de readministrar el producto.

General

Los pacientes con enfermedad aguda al momento de la infusión de Aldurazyme® parecen estar en mayor riesgo de padecer reacciones relacionadas a la infusión. Debe darse especial consideración al estado clínico del paciente antes de la administración de Aldurazyme®.

Se recomienda enfáticamente que los pacientes reciban antipiréticos y/o antihistamínicos 60 minutos antes de comenzar la infusión. Si ocurriera una reacción, independientemente del pretratamiento, la disminución de la velocidad

de infusión, la interrupción transitoria de la infusión y/o la administración de antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales, pueden mejorar los síntomas.

Ensayos de laboratorio útiles para el monitoreo de los pacientes

La evaluación de la bioactividad durante los estudios clínicos incluyó cambios en los niveles urinarios de glicosaminoglicanos (GAG), que demostraron disminuir en pacientes tratados con Aldurazyme® comparados con los tratados con placebo.

Como observado en los estudios clínicos, es de esperar que los pacientes desarrollen anticuerpos al Aldurazyme®. Se recomienda enfáticamente que los pacientes sean monitoreados por la formación de anticuerpos IgG.

Efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios con Aldurazyme® sobre los efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada.

Precauciones

Interacciones

Interacciones Medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente las interacciones medicamentosas.

No se han realizado estudios de metabolismo in vitro.

Medicamento/Alimentos

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente la interacción medicamento/ alimentos.

Incompatibilidades farmacéuticas

En ausencia de estudios de compatibilidad, Aldurazyme® no debe ser mezclado con otros productos en la misma infusión.

Ensayos de laboratorio para el producto

No se especifica ninguno.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de Aldurazyme®.

Laronidasa IV administrada en dosis hasta de 3,6 mg / kg (6,2 veces la dosis humana) no tienen ningún efecto sobre la fertilidad y la función reproductora de ratas machos y hembras).

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios sobre la reproducción en ratas macho y hembra que no revelaron evidencias de deterioro de la fertilidad ni de perjuicio al feto a causa de Aldurazyme[®]. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, Aldurazyme[®] debe usarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

Labor de parto y alumbramiento

Nada especificado.

Lactancia

No se sabe si Aldurazyme[®] se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, deben tomarse las precauciones necesarias si se administra Aldurazyme[®] a una mujer en período de lactancia.

Uso Pediátrico

En general, la seguridad y eficacia del tratamiento de Aldurazyme[®] administrado a 0,58 mg/kg (100 U/kg) cada semana en pacientes pediátricos es consistente con las observadas en adultos.

La seguridad y eficacia de Aldurazyme[®] se evaluó a las 52 semanas, en un estudio clínico de etiqueta abierta, no controlado en 20 pacientes con MPS I, con edades entre los 6 meses a los 5 años de edad, y se encontró que era similar a la seguridad y la eficacia de Aldurazyme[®] en pacientes pediátricos de 6 a 18 años, y adultos.

Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de Aldurazyme[®] no incluyeron pacientes de 65 años y más. No se conoce si ellos responden de manera diferente respecto a los pacientes más jóvenes.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto incluyendo la Contraindicación: “Hipersensibilidad al medicamento”, para el producto de la referencia.

3.3.4. FORFLOW® RECTAL

Expediente : 20067962
Radicado : 2013115802
Fecha : 2014/05/14
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Composición: Cada 100 mL de solución contiene fosfato de sodio dibásico 6 g, fosfato de sodio monobásico monohidrato 16 g

Forma farmacéutica: Solución para administrar por vía rectal.

Indicaciones: Evacuación intestinal en pre y post cirugía, parto y post parto, antes de restoscopia, sigmoidoscopia, colonoscopia y de exámenes radiológicos, impactación fecal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad, sospecha de oclusión intestinal, megacolon congénito o adquirido, ano imperforado, ileostomía, íleo paralítico, estenosis anorrectal, I.R. grave-moderada, ICC, síntomas de apendicitis o perforación intestinal, hemorragia rectal sin diagnosticar, HTA no controlada, deshidratación y en casos donde la capacidad de absorción está aumentada o la de eliminación disminuida. Niños < 2 años.

Advertencias y precauciones: Ancianos, debilitados, I.R. leve, ascitis, enfermedad cardiaca, alteración de mucosa rectal o desequilibrio electrolítico. Control electrolítico previo y posterior a administración si hay sospecha de trastorno electrolítico o riesgo de hiperfosfatemia (aumentado si no se produce la evacuación, o retención > 10 min). Niños > 2 años, riesgo de crisis convulsivas e hipocalcemia. Evitar uso repetido/prolongado (máx. 6 días). Suspender y valorar en caso de fracaso de evacuación o de sangrado rectal. Insuficiencia renal Contraindicado en I.R. grave o moderada. Precaución en I.R. leve.

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 condición de venta, vía de administración,

Acta No. 14 de 2014

Página 213 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias del producto de la referencia, el cual el interesado refiere como:

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

Vía de administración: Rectal.

Indicaciones: Evacuación intestinal en pre y post cirugía, parto y post parto, antes de rectoscopia, sigmoidoscopia, colonoscopia y de exámenes radiológicos, impactación fecal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad, sospecha de oclusión intestinal, megacolon congénito o adquirido, ano imperforado, ileostomía, íleo paralítico, estenosis anorrectal, I.R. grave-moderada, ICC, síntomas de apendicitis o perforación intestinal, hemorragia rectal sin diagnosticar, HTA no controlada, deshidratación y en casos donde la capacidad de absorción está aumentada o la de eliminación disminuida. Niños < 2 años.

Advertencias y precauciones: Ancianos, debilitados, I.R. leve, ascitis, enfermedad cardíaca, alteración de mucosa rectal o desequilibrio electrolítico. Control electrolítico previo y posterior a administración si hay sospecha de trastorno electrolítico o riesgo de hiperfosfatemia (aumentado si no se produce la evacuación, o retención > 10 min). Niños > 2 años, riesgo de crisis convulsivas e hipocalcemia. Evitar uso repetido/prolongado (máx. 6 días). Suspender y valorar en caso de fracaso de evacuación o de sangrado rectal. Insuficiencia renal Contraindicado en I.R. grave o moderada. Precaución en I.R. leve.

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

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

Vía de administración: Rectal.

Indicaciones: Evacuación intestinal en pre y post cirugía, parto y post parto, antes de rectoscopia, sigmoidoscopia, colonoscopia y de exámenes radiológicos, impactación fecal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad, sospecha de oclusión intestinal, megacolon congénito o adquirido, ano imperforado, ileostomía, íleo parálítico, estenosis anorrectal, I.R. grave-moderada, ICC, síntomas de apendicitis o perforación intestinal, hemorragia rectal sin diagnosticar, HTA no controlada, deshidratación y en casos donde la capacidad de absorción está aumentada o la de eliminación disminuida. Niños < 2 años.

Advertencias y precauciones: Ancianos, debilitados, I.R. leve, ascitis, enfermedad cardiaca, alteración de mucosa rectal o desequilibrio electrolítico. Control electrolítico previo y posterior a administración si hay sospecha de trastorno electrolítico o riesgo de hiperfosfatemia (aumentado si no se produce la evacuación, o retención > 10 min). Niños > 2 años, riesgo de crisis convulsivas e hipocalcemia. Evitar uso repetido/prolongado (máx. 6 días). Suspender y valorar en caso de fracaso de evacuación o de sangrado rectal. Insuficiencia renal Contraindicado en I.R. grave o moderada. Precaución en I.R. leve.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. YODURO DE SODIO I-131 SOLUCIÓN

Expediente : 19900151
Radicado : 2014057448
Fecha : 2014/05/15
Interesado : Mallinckrodt Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL de solución contiene 5 mCi Ioduro de Sodio I-131

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: El yoduro sódico puede administrarse como dosis de rastreo para estudiar la cinética del radioyodo. Puede utilizarse una estimación de la captación tiroidea y de la vida media efectiva obtenida con una cantidad de marcador para calcular la actividad requerida en la terapia con radioyodo. En el tratamiento del carcinoma tiroideo se utiliza yoduro sódico para identificar la tiroides residual y las metástasis (después de la ablación), puede realizarse la exploración tiroidea con I 131 para dolencias benignas, pero solo en caso de que no se disponga de productos radiofarmacéuticos con dosimetrías más favorables como I 123 o Tc 99m.

Indicaciones terapéuticas: la terapia tiroidea con radioiodo está indicada para: tratamiento de la enfermedad de graves, bocio multinodular tóxico o nódulos autónomos.

Tratamiento de carcinoma tiroideo papilar y folicular, incluida la enfermedad metastásica. La terapia con yoduro sódico (I 131) suele combinarse con la intervención quirúrgica y con medicaciones antitiroideas.

- para concentraciones menores de 5mCi: diagnóstico.
- para concentraciones entre 10-30 mCi: tratamiento de hipertiroidismo.
- para concentraciones entre 50 mCi- 300 mCi: tratamiento de cáncer de tiroides.

Contraindicaciones:

Embarazo.

La exploración tiroidea excepto en el seguimiento de enfermedades malignas o cuando no se disponga de I^{123} o Tc^{99m} .

El I-131 por vía oral está contraindicado en pacientes con disfagia, estrechamiento esofágico, gastritis activa, erosiones gástricas y úlcera péptica.

Esta especialidad radiofarmacéutica solo puede ser recibida, utilizada y administrada por personas autorizadas en el marco clínico designado. Su recepción, almacenamiento, uso, transferencia o eliminación están sujetos a las normas y/o licencia apropiadas de la organización oficial competente local.

Los productos radiofarmacéuticos deben ser preparados por el usuario de forma que se satisfagan tanto los requisitos radiológicos como los farmacéuticos.

Es probable que esté preparado produzca una dosis de radiación relativamente alta en la mayoría de los pacientes.

La administración de dosis elevadas de radioiodo puede suponer un riesgo ambiental importante y concierne a la familia inmediata de las personas sometidas a tratamiento o al público en general, dependiendo del nivel de actividad administrado. Deben tomarse las precauciones adecuadas en relación con la actividad eliminada por los pacientes a fin de evitar las contaminaciones.

El I-131 no ha sido utilizado para estudios diagnosticados en niños menores de 10 años, y su administración a niños mayores de 10 años y adolescentes no es adecuada, a no ser que existan circunstancias excepcionales, debido a que la exposición radiactiva es significativamente mayor que en los adultos.

No existen pruebas de aumento de incidencia de neoplasias malignas (cáncer, leucemia o mutaciones) en el hombre, con pacientes tratados con yoduro (I-131) de sodio para fines diagnósticos.

Sin embargo, en el tratamiento de niños mayores de 10 años y jóvenes debe tenerse en cuenta la mayor sensibilidad del tejido infantil y la mayor esperanza de vida de esos pacientes. Debe compararse también el riesgo con el de otros tratamientos posibles.

En el tratamiento de la enfermedad tiroidea maligna se ha comunicado una mayor incidencia de cáncer de vejiga en un estudio con pacientes que recibieron más de 3.700 mbq de I131. En otro estudio se ha comunicado un ligero exceso de leucemia en pacientes que recibieron dosis muy elevadas. Por lo tanto, no es aconsejable una actividad acumulada total superior a 26.000 mbq.

Para evitar la sialadenitis que puede complicar la administración de dosis elevadas de radioyodo, puede aconsejarse al paciente que tome dulces o bebidas que contengan ácido cítrico para estimular la secreción de saliva.

Embarazo y lactancia:

Las soluciones y las capsulas de yoduro 131 I de sodio no deben ser administradas a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Instrucciones para el uso/manipulación

Se tomarán las precauciones normales relativas a esterilidad y protección radiológica.

Antes de utilizarlo, se verificarán el embalaje, el pH, la radiactividad y el espectrograma.

Nunca debe abrirse el vial y debe mantenerse dentro de su revestimiento de plomo.

Las soluciones de yoduro sódico 131 I deben manipularse estrictamente bajo una vitrina con ventilación y el personal que maneje estas soluciones debe ser sometido a un control radiotóxico de orina.

La administración de productos farmacéuticos radioactivos crea riesgos para otras personas por la radiación externa o la contaminación por vertidos de orina, vómitos etc., por lo tanto, deben tomarse las debidas precauciones de protección radiológica de acuerdo con la normativa nacional.

Los residuos radioactivos deben eliminarse de acuerdo con la normativa nacional e internacional pertinente.

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

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Embarazo.

La exploración tiroidea excepto en el seguimiento de enfermedades malignas o cuando no se disponga de I 123 o tc99m el I-131 por vía oral está contraindicado en pacientes con disfagia, estrechamiento esofágico, gastritis activa, erosiones gástricas y úlcera péptica.

Esta especialidad radiofarmacéutica solo puede ser recibida, utilizada y administrada por personas autorizadas en el marco clínico designado. Su recepción, almacenamiento, uso, transferencia o eliminación están sujetos a las normas y/o licencia apropiadas de la organización oficial competente local.

Los productos radiofarmacéuticos deben ser preparados por el usuario de forma que se satisfagan tanto los requisitos radiológicos como los farmacéuticos. Es probable que éste preparado produzca una dosis de radiación relativamente alta en la mayoría de los pacientes. La administración de dosis elevadas de radioiodo puede suponer un riesgo ambiental importante y concierne la familia inmediata de las personas sometidas a tratamiento o al público en general, dependiendo del nivel de actividad administrado.

Deben tomarse las precauciones adecuadas en relación con la actividad eliminada por los pacientes a fin de evitar las contaminaciones. El I 131 no ha sido utilizado para estudios diagnosticados en niños menores de 10 años, y su administración a niños mayores de 10 años y adolescentes no es adecuada, a no ser que existan circunstancias excepcionales, debido a que la exposición radiactiva es significativamente mayor que en los adultos.

No existen pruebas de aumento de incidencia de neoplasias malignas (cáncer, leucemia o mutaciones) en el hombre, con pacientes tratados con Yoduro de sodio para fines diagnósticos. Sin embargo, en el tratamiento de niños mayores de 10 años y jóvenes debe tenerse en cuenta la mayor sensibilidad del tejido infantil y la mayor

esperanza de vida de esos pacientes. Debe compararse también el riesgo con el de otros tratamientos posibles.

En el tratamiento de la enfermedad tiroidea maligna se ha comunicado una mayor incidencia de cáncer de vejiga en un estudio con pacientes que recibieron más de 3.700 mbq de I-131. En otro estudio se ha comunicado un ligero exceso de leucemia en pacientes que recibieron dosis muy elevadas. Por lo tanto, no es aconsejable una actividad acumulada total superior a 26.000 mbq para evitar la sialadenitis que puede complicar la administración de dosis elevadas de radioiodo, puede aconsejarse al paciente que tome dulces o bebidas que contengan ácido cítrico para estimular la secreción de saliva.

Embarazo:

Las soluciones y las capsulas de Yoduro de sodio I-131 no deben ser administradas a mujeres embarazadas o en sospecha de embarazo. Al planificar la terapia con yoduro de sodio I-131 en mujeres en edad fértil, se deben descartar siempre los indicios de un posible embarazo. El paso transplacentario del Yoduro de Sodio I-131 puede causar hipotiroidismo severo y posiblemente irreversible en los recién nacidos.

Contracepción

las mujeres que hayan recibido Yoduro de Sodio I-131 deben ser advertidas de no quedar embarazadas durante al menos 6 meses después de la administración.

Lactancia

El Yoduro de Sodio I-131 se excreta en la leche materna durante la lactancia. Si el Yoduro de Sodio I-131 es administrado durante el período post-parto, el amamantamiento por parte de la madre lactante debe ser se discontinuado.

Uso en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal la administración terapéutica de Yoduro de Sodio I-131 a los pacientes con deterioro clínicamente significativo de la función renal requiere especial precaución.

Sobredosis:

En caso de sospecha de una sobredosis con Yoduro de Sodio I-131, se recomienda el bloqueo de la glándula tiroides (por ejemplo, mediante la administración de yoduro de potasio o perclorato) inmediatamente después de la sobreexposición sospechada con el fin de reducir la exposición de la glándula tiroides la radiación.

Instrucciones para el uso/manipulación se tomarán las precauciones normales relativas a esterilidad y protección radiológica. Antes de utilizarlo, se verificarán el embalaje, el pH, la radiactividad y el espectrograma. Nunca debe abrirse el vial y debe mantenerse dentro de su revestimiento de plomo. Las soluciones de yoduro sódico ¹³¹I deben manipularse estrictamente bajo una vitrina con ventilación y el personal que maneje estas soluciones debe ser sometido a un control radio toxicológico de orina. La administración de productos farmacéuticos radioactivos crea riesgos para otras personas por la radiación externa o la contaminación por vertidos de orina, vómitos etc., por lo tanto, deben tomarse las debidas precauciones de protección radiológica de acuerdo con la normativa nacional. Los residuos radioactivos deben eliminarse de acuerdo con la normativa nacional e internacional pertinente.

Modificación de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con dosis de Yoduro de Sodio I-131 utilizadas en el tratamiento de la enfermedad benigna, como el Hipertiroidismo:

- Trastornos Gastrointestinales: Sialadenitis
- Trastornos cardíacos: dolor en el pecho y taquicardia
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Iododerma, picazón en la piel, erupción cutánea y urticaria
- Trastornos endocrinos: hipotiroidismo, hipertiroidismo, crisis tirotóxica, hipoparatiroidismo.
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración, inflamación local

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con dosis de Yoduro de sodio I- 131 utilizadas en el tratamiento de la enfermedad maligna:

- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático incluyendo muertes, enfermedad por radiación, depresión de la médula ósea, anemia, leucopenia, trombocitopenia y discrasia sanguínea, Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo leucemia y cánceres sólidos; quistes y pólipos)
- Trastornos oculares: la disfunción de la glándula lagrimal
- Trastornos gastrointestinales: Disfunción de las glándulas salivales, náuseas, vómito.
- Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Anormalidades cromosómicas e hipotiroidismo congénito.

Las reacciones adversas que se producen después del tratamiento de la enfermedad benigna también pueden ocurrir después del tratamiento para la enfermedad maligna.

Sensibilidad, dolor al tragar, dolor de garganta y tos se han reportado por lo general en torno al tercer día después de la administración del Yoduro de sodio I- 131.

-Inserto Versión No A450I0 R01/2014

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

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Embarazo.

La exploración tiroidea excepto en el seguimiento de enfermedades malignas o cuando no se disponga de I-123 o tc99m.

El I-131 por vía oral está contraindicado en pacientes con disfagia, estrechamiento esofágico, gastritis activa, erosiones gástricas y ulcera péptica.

Esta especialidad radiofarmacéutica solo puede ser recibida, utilizada y administrada por personas autorizadas en el marco clínico designado. Su recepción, almacenamiento, uso, transferencia o eliminación están sujetos a las normas y/o licencia apropiadas de la organización oficial competente local.

Los productos radiofarmacéuticos deben ser preparados por el usuario de forma que se satisfagan tanto los requisitos radiológicos como los farmacéuticos. Es probable que éste preparado produzca una dosis de radiación relativamente alta en la mayoría de los pacientes. La administración de dosis elevadas de radioyodo puede suponer un riesgo ambiental importante y concierne la familia inmediata de las personas sometidas a tratamiento o al público en general, dependiendo del nivel de actividad administrado.

Deben tomarse las precauciones adecuadas en relación con la actividad eliminada por los pacientes a fin de evitar las contaminaciones. El I-131 no ha sido utilizado para estudios diagnosticados en niños menores de 10 años, y su administración a niños mayores de 10 años y adolescentes no es adecuada, a no ser que existan circunstancias excepcionales, debido a que la exposición radiactiva es significativamente mayor que en los adultos.

Acta No. 14 de 2014

Página 221 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

No existen pruebas de aumento de incidencia de neoplasias malignas (cáncer, leucemia o mutaciones) en el hombre, con pacientes tratados con Yoduro de sodio para fines diagnósticos. Sin embargo, en el tratamiento de niños mayores de 10 años y jóvenes debe tenerse en cuenta la mayor sensibilidad del tejido infantil y la mayor esperanza de vida de esos pacientes. Debe compararse también el riesgo con el de otros tratamientos posibles.

En el tratamiento de la enfermedad tiroidea maligna se ha comunicado una mayor incidencia de cáncer de vejiga en un estudio con pacientes que recibieron más de 3.700 mbq de I-131. En otro estudio se ha comunicado un ligero exceso de leucemia en pacientes que recibieron dosis muy elevadas. Por lo tanto, no es aconsejable una actividad acumulada total superior a 26.000 mbq para evitar la sialadenitis que puede complicar la administración de dosis elevadas de radioyodo, puede aconsejarse al paciente que tome dulces o bebidas que contengan ácido cítrico para estimular la secreción de saliva.

Embarazo:

Las soluciones y las cápsulas de Yoduro de sodio I-131 no deben ser administradas a mujeres embarazadas o en sospecha de embarazo. Al planificar la terapia con yoduro de sodio I-131 en mujeres en edad fértil, se deben descartar siempre los indicios de un posible embarazo. El paso transplacentario del Yoduro de Sodio I-131 puede causar hipotiroidismo severo y posiblemente irreversible en los recién nacidos.

Contracepción

las mujeres que hayan recibido Yoduro de Sodio I-131 deben ser advertidas de no quedar embarazadas durante al menos 6 meses después de la administración.

Lactancia

El Yoduro de Sodio I-131 se excreta en la leche materna durante la lactancia. Si el Yoduro de Sodio I-131 es administrado durante el período post-parto, el amamantamiento por parte de la madre lactante debe ser se discontinuado.

Uso en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal la administración terapéutica de Yoduro de Sodio I-131 a los pacientes con deterioro clínicamente significativo de la función renal requiere especial precaución.

Sobredosis:

Acta No. 14 de 2014

Página 222 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En caso de sospecha de una sobredosis con Yoduro de Sodio I-131, se recomienda el bloqueo de la glándula tiroides (por ejemplo, mediante la administración de yoduro de potasio o perclorato) inmediatamente después de la sobreexposición sospechada con el fin de reducir la exposición de la glándula tiroides a la radiación.

Instrucciones para el uso/manipulación

Se tomarán las precauciones normales relativas a esterilidad y protección radiológica. Antes de utilizarlo, se verificarán el embalaje, el pH, la radiactividad y el espectrograma. Nunca debe abrirse el vial y debe mantenerse dentro de su revestimiento de plomo. Las soluciones de yoduro sódico I-131 deben manipularse estrictamente bajo una vitrina con ventilación y el personal que maneje éstas soluciones debe ser sometido a un control radio toxicológico de orina. La administración de productos farmacéuticos radioactivos crea riesgos para otras personas por la radiación externa o la contaminación por vertidos de orina, vómitos etc., por lo tanto, deben tomarse las debidas precauciones de protección radiológica de acuerdo con la normativa nacional. Los residuos radioactivos deben eliminarse de acuerdo con la normativa nacional e internacional pertinente.

Modificación de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con dosis de Yoduro de Sodio I-131 utilizadas en el tratamiento de la enfermedad benigna, como el Hipertiroidismo:

- Trastornos Gastrointestinales: Sialadenitis
- Trastornos cardíacos: dolor en el pecho y taquicardia
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Iododerma, picazón en la piel, erupción cutánea y urticaria
- Trastornos endocrinos: hipotiroidismo, hipertiroidismo, crisis tirotóxica, hipoparatiroidismo.
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración, inflamación local

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con dosis de Yoduro de sodio I-131 utilizadas en el tratamiento de la enfermedad maligna:

- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático incluyendo muertes, enfermedad por radiación, depresión de la médula ósea, anemia, leucopenia, trombocitopenia y discrasia sanguínea, Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo leucemia y cánceres sólidos; quistes y pólipos)
- Trastornos oculares: la disfunción de la glándula lagrimal.
- Trastornos gastrointestinales: Disfunción de las glándulas salivales, náuseas, vómito.
- Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Anormalidades cromosómicas e hipotiroidismo congénito.

Las reacciones adversas que se producen después del tratamiento de la enfermedad benigna también pueden ocurrir después del tratamiento para la enfermedad maligna.

Sensibilidad, dolor al tragar, dolor de garganta y tos se han reportado por lo general en torno al tercer día después de la administración del Yoduro de sodio I-131.

Asimismo, la Sala recomienda aprobar el Inserto Versión No A45010 R01/2014, para el producto de la referencia.

3.4.2. SEEBRI BREEZHALER

Expediente : 20058285
Radicado : 2014051705
Fecha : 2014/05/02
Interesado : Novartis de colombia S.A.

Composición: Cápsula dura con polvo para inhalación contiene glicopirronio bromuro 63 µg equivalente a 50 µg,

Forma farmacéutica: Cápsula dura con polvo para inhalación.

Indicaciones: Seebri Breezhaler está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento que se administra una vez al día para el alivio de los síntomas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

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

Precauciones y advertencias:

No debe utilizarse a corto plazo: seebri Breezhaler es un tratamiento de mantenimiento a largo plazo que se administra una vez al día y no está indicado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

Broncoespasmo paradójico: al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración de Seebri Breezhaler puede provocar un broncoespasmo paradójico que puede ser mortal. En caso de broncoespasmo, hay que retirar el medicamento de inmediato e instituir un tratamiento alternativo. **Efectos anticolinérgicos:** como otros anticolinérgicos, Seebri Breezhaler debe utilizarse con cautela en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o con retención urinaria. Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de dicho glaucoma y hay que pedirles que dejen de utilizar Seebri Breezhaler y que se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando aparezcan tales signos y síntomas. **Pacientes con disfunción renal grave:** en los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 mL/min/1,73 m²) o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, Seebri Breezhaler debe utilizarse solamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos. Es necesario vigilar estrechamente la posible aparición de reacciones adversas en dichos pacientes.

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

-Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Ampliación de las contraindicaciones así:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al glicopirronio o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Se incluye en las precauciones y advertencias el texto:

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de Seebri Breezhaler. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas, especialmente angioedemas (lo cual incluye dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de lengua, labios y rostro), urticaria o erupción cutánea, se debe retirar de inmediato Seebri Breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Se incluye en la sección modo de administración lo siguiente:

Cuando no se observe una mejoría en la respiración, hay que preguntar al paciente si ha ingerido el medicamento en vez de inhalarlo.

Acta No. 14 de 2014

Página 225 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se incluye en reacciones adversas:

Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Durante la comercialización de Seebri Breezhaler se ha notificado la siguiente reacción adversa: angioedema (de frecuencia desconocida).

- Inserto 2013-PSB/GLC-0660-s de 7 de marzo de 2014

- Declaración sucinta 2013-PSB/GLC-0660-s de 7 de marzo de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias

Ampliación de las contraindicaciones así:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al glicopirronio o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Se incluye en las precauciones y advertencias el texto:

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de Seebri Breezhaler. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas, especialmente angioedemas (lo cual incluye dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de lengua, labios y rostro), urticaria o erupción cutánea, se debe retirar de inmediato Seebri Breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Se incluye en la sección modo de administración lo siguiente:

Cuando no se observe una mejoría en la respiración, hay que preguntar al paciente si ha ingerido el medicamento en vez de inhalarlo.

Se incluye en reacciones adversas:

Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Durante la comercialización de Seebri Breezhaler se ha notificado la siguiente reacción adversa: angioedema (de frecuencia desconocida).

Acta No. 14 de 2014

Página 226 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Asimismo, la Sala recomienda aprobar el Inserto 2013-PSB/GLC-0660-s de 7 de marzo de 2014 y la Declaración sucinta 2013-PSB/GLC-0660-s de 7 de marzo de 2014, para el producto de la referencia.

3.4.3. ISORANE®

Expediente : 58814
Radicado : 2014050036
Fecha : 2014/04/29
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL contienen isoflurano 100 mL.

Forma farmacéutica: Solución para inhalación.

Indicaciones: Anestésico general.

Contraindicaciones: El isoflurano es contraindicado en pacientes con sensibilidad conocida al isoflurano u otros anestésicos halogenados. Es también contraindicado en pacientes con susceptibilidad genética conocida o de la que se sospecha a la hipertermia maligna.

Precauciones y advertencias: el isoflurano incrementa de forma marcada el flujo sanguíneo cerebral en niveles más profundos de anestesia. Puede ser que haya un pico temporal en la presión del líquido espinal cerebral que es completamente reversible con la hiperventilación. Debido a que los niveles de anestesia pueden alterarse fácil y rápidamente, sólo deberán utilizarse vaporizadores que producen concentraciones y velocidades de flujo previsibles. La hipotensión y la depresión respiratoria se incrementan a medida que se profundiza la anestesia.

Isoflurano, al igual que otros agentes inhalados, tienen efectos relajantes en el útero, con el riesgo potencial de sangrado uterino. Se debe observar juicio clínico cuando se utiliza isoflurano durante anestesia obstétrica.

Se debe tener en consideración el uso de la menor concentración posible de isoflurano durante operaciones obstétricas.

Se han reportado casos aislados de carboxihemoglobina incrementada con el uso de agentes de inhalación fluorinados (es decir, desflurano, enflurano e isoflurano). No se producen concentraciones clínicamente significativas de monóxido de carbono en presencia de absorbentes normalmente hidratados. Deberá tenerse cuidado de seguir las instrucciones de los fabricantes para los absorbentes de CO₂.

Se han reportado raros casos de calor extremo, humo y fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante la administración de anestesia general con medicamentos en esta clase cuando se utilizan junto con absorbentes desecados de CO₂, específicamente los que contienen hidróxido de potasio (por ejemplo, baralyme).

Cuando un especialista clínico sospecha que el absorbente de CO₂ puede haberse desecado, deberá reemplazarse antes de la administración de isoflurano. El indicador de color de la mayoría de absorbentes de CO₂ no necesariamente cambia como resultado de la desecación. Por lo tanto, la falta de cambio significativo en el color no deberá tomarse como una garantía de hidratación adecuada. Los absorbentes de CO₂ deberán reemplazarse de forma rutinaria sin importar el estado del indicador de color.

General:

Como con cualquier anestésico general potente, el isoflurano deberá administrarse solamente en un ambiente para anestesiarse adecuadamente equipado por quienes estén familiarizados con la farmacología del medicamento y calificados por medio de capacitación y experiencia para manejar al paciente anestesiado.

Debido a que los niveles de anestesia pueden alterarse rápida y fácilmente con el isoflurano, solo deberán utilizarse los vaporizadores que dosifican una salida predecible con precisión razonable o técnicas durante las cuales se pueden supervisar las concentraciones inspiradas o espiradas. el grado de hipotensión y depresión respiratoria puede proporcionar cierta indicación de profundidad del anestésico.

Los informes demuestran que el isoflurano puede producir lesión hepática que oscila desde incrementos temporales leves de las enzimas hepáticas hasta necrosis hepática fatal en muy raras ocasiones.

Se ha reportado que la exposición previa a hidrocarburos halogenados anestésicos, especialmente si es en un intervalo menor a 3 meses, puede incrementar el potencial de daño hepático.

Sin importar los anestésicos que se hayan empleado, el mantenimiento de la hemodinámica normal es importante para evitar la isquemia al miocardio en pacientes con enfermedad de arteria coronaria.

Como con otros agentes halogenados, el isoflurano debe utilizarse con precaución en pacientes con presión intracraneal incrementada. En dichos casos es posible que se necesite de hiperventilación.

La acción de los relajantes que no son relajantes por despolarización se potencializa de forma marcada con isoflurano.

Isoflurano debe ser administrado con precaución en pacientes que pueden desarrollar broncoconstricción, debido a que pueden ocurrir broncoespasmos.

Isoflurano puede causar depresión respiratoria, que puede ser aumentada por premedicación con narcóticos o con otros agentes que causen depresión respiratoria. debe supervisarse la respiración y de ser necesario debe ser asistida.

El isoflurano, así como con otros anestésicos generales, puede ocasionar una leve disminución en la función intelectual durante 2-4 días después de la anestesia. como con otros anestésicos, los pequeños cambios en el estado de ánimo y los síntomas podrían persistir por hasta 6 días después de la administración

Niños de menos de dos años de edad:

El isoflurano puede utilizarse en neonatos e infantes de menos de dos años de edad con un margen aceptable de eficacia y seguridad y es compatible con todos los medicamentos comúnmente utilizados en la práctica anestésica.

Hipertermia maligna.

En individuos susceptibles, la anestesia por isoflurano puede activar un estado hipermetabólico del músculo esquelético que da como resultado una alta demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. El síndrome incluye características no específicas como rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y presiones arteriales inestables (también deberá notarse que muchas de estas señales no específicas pueden aparecer con una leve anestesia, hipoxia aguda, etc.). Un incremento en el metabolismo general puede reflejarse en una temperatura elevada (que puede elevarse rápidamente a principios o a finales del proceso, pero usualmente no es la primera señal de un metabolismo aumentado) y un uso incrementado del sistema de absorción de CO₂ (contenedor caliente). La paO₂ (presión parcial de oxígeno alveolar) y el pH pueden bajar, y la hipercalemia y un déficit de la base pueden aparecer. El tratamiento incluye discontinuidad de los agentes activadores

(por ejemplo, isoflurano), administración intravenosa de dantroleno de sodio y la aplicación de la terapia de apoyo. Dicha terapia incluye esfuerzos vigorosos para restaurar la temperatura corporal a su límite normal, el respaldo respiratorio y circulatorio como se indica y manejo del desequilibrio de flujo de electrolitos ácido-base (consulte la información de prescripción para dantroleno de sodio intravenoso para obtener información adicional sobre el manejo de pacientes). La insuficiencia renal puede aparecer luego y deberá mantenerse el flujo de orina si fuera posible.

Hipercalemia perioperatoria.

El uso de agentes anestésicos inhalados se ha asociado con raros incrementos en los niveles de potasio en suero que han resultado en arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el período posoperatorio. Los pacientes con enfermedad neuromuscular latente así como aparente, particularmente la distrofia muscular duchenne, parecen ser los más vulnerables. el uso concomitante de succinilcolina se ha asociado con la mayoría, sino todos, de estos casos. Estos pacientes también experimentaron elevaciones significativas en los niveles de creatina quinasa en suero y, en algunos casos, cambios en la orina consistente con la mioglobulinuria. A pesar de la similitud en la presentación con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes exhibió señales o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico. Se recomienda la intervención temprana y agresiva para tratar la hipercalemia y arritmia resistente, ya que es una evaluación subsiguiente para la enfermedad neuromuscular latente.

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

Modificación en precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

El isoflurano incrementa de forma marcada el flujo sanguíneo cerebral en niveles más profundos de anestesia. Puede ser que haya un pico temporal en la presión del líquido espinal cerebral que es completamente reversible con la hiperventilación.

Debido a que los niveles de anestesia pueden alterarse fácil y rápidamente, sólo deberán utilizarse vaporizadores que producen concentraciones y velocidades de flujo previsibles. La hipotensión y la depresión respiratoria se incrementan a medida que se profundiza la anestesia.

Se han recibido reportes de prolongación del intervalo QT, asociado con torsade de pointes (en casos excepcionales, han sido fatales). Debe ejercerse precaución cuando se administra isoflurano a pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT.

Debe ejercerse precaución al administrar anestesia general, incluyendo isoflurano, a pacientes con desórdenes mitocondriales.

Isoflurano, al igual que otros agentes inhalados, tienen efectos relajantes en el útero, con el riesgo potencial de sangrado uterino. Se debe tener en cuenta el juicio clínico cuando se utiliza isoflurano durante anestesia obstétrica y tener en consideración el uso de la menor concentración posible de isoflurano durante operaciones obstétricas.

Se han reportado casos aislados de carboxihemoglobina incrementada con el uso de agentes de inhalación fluorinados (es decir, desflurano, enflurano e isoflurano). No se producen concentraciones clínicamente significativas de monóxido de carbono en presencia de absorbentes normalmente hidratados.

Deberá tenerse cuidado de seguir las instrucciones de los fabricantes para los absorbentes de CO₂.

Se han reportado raros casos de calor extremo, humo y fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante la administración de anestesia general con medicamentos en esta clase cuando se utilizan junto con absorbentes disecados de CO₂, específicamente los que contienen hidróxido de potasio (por ejemplo, Baralyme). Cuando un especialista clínico sospecha que el absorbente de CO₂ puede haberse desecado, deberá reemplazarse antes de la administración de Isoflurano. El indicador de color de la mayoría de absorbentes de CO₂ no necesariamente cambia como resultado de la desecación. Por lo tanto, la falta de cambio significativo en el color no deberá tomarse como una garantía de hidratación adecuada. Los absorbentes de CO₂ deberán reemplazarse de forma rutinaria sin importar el estado del indicador de color.

General

Como con cualquier anestésico general potente, el isoflurano deberá administrarse solamente en un ambiente para anestesiarse adecuadamente equipado por quienes estén familiarizados con la farmacología del medicamento y calificados por medio de capacitación y experiencia para manejar al paciente anestesiado.

Debido a que los niveles de anestesia pueden alterarse rápida y fácilmente con el isoflurano, solo deberán utilizarse los vaporizadores que dosifican una salida predecible con precisión razonable o técnicas durante las cuales se pueden supervisar las concentraciones inspiradas o espiradas. El grado de hipotensión y depresión

Acta No. 14 de 2014

Página 231 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

respiratoria puede proporcionar cierta indicación de profundidad del anestésico.

Los informes demuestran que el isoflurano puede producir lesión hepática que oscila desde incrementos temporales leves de las enzimas hepáticas hasta necrosis hepática fatal en muy raras ocasiones.

Se ha reportado que la exposición previa a hidrocarburos halogenados anestésicos, especialmente si es en un intervalo menor a 3 meses, puede incrementar el potencial de daño hepático.

Sin importar los anestésicos que se hayan empleado, el mantenimiento de la hemodinámica normal es importante para evitar la isquemia al miocardio en pacientes con enfermedad de arteria coronaria.

Como con otros agentes halogenados, el isoflurano debe utilizarse con precaución en pacientes con presión intracraneal incrementada. En dichos casos es posible que se necesite de hiperventilación.

La acción de los relajantes que no son relajantes por despolarización se potencializa de forma marcada con isoflurano.

Isoflurano debe ser administrado con precaución en pacientes que pueden desarrollar bronco-constricción, debido a que pueden ocurrir broncoespasmos.

Isoflurano puede causar depresión respiratoria, que puede ser aumentada por premedicación con narcóticos o con otros agentes que causen depresión respiratoria. Debe supervisarse la respiración y de ser necesario debe ser asistida.

El isoflurano, así como con otros anestésicos generales, puede ocasionar una leve disminución en la función intelectual durante 2-4 días después de la anestesia. Como con otros anestésicos, los pequeños cambios en el estado de ánimo y los síntomas podrían persistir por hasta 6 días después de la administración.

Niños de menos de dos años de edad

El isoflurano puede utilizarse en neonatos e infantes de menos de dos años de edad con un margen aceptable de eficacia y seguridad y es compatible con todos los medicamentos comúnmente utilizados en la práctica anestésica.

Hipertermia maligna

Acta No. 14 de 2014

Página 232 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En individuos susceptibles, la anestesia por isoflurano puede activar un estado hipermetabólico del músculo esquelético que da como resultado una alta demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. El síndrome incluye características no específicas como rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y presiones arteriales inestables (también deberá notarse que muchas de estas señales no específicas pueden aparecer con una leve anestesia, hipoxia aguda, etc.). La PaO₂ (Presión parcial de oxígeno alveolar) y el pH pueden bajar, y la hipercalemia y un déficit de la base pueden aparecer. El tratamiento incluye discontinuidad de los agentes activadores (por ejemplo, isoflurano), administración intravenosa de dantroleno de sodio y la aplicación de la terapia de apoyo.

Ha habido reportes postmercadeo de hipertermia maligna. Algunos de esos reportes han sido de casos fatales.

La terapia incluye esfuerzos vigorosos para restaurar la temperatura corporal a su límite normal, el respaldo respiratorio y circulatorio como se indica y manejo del desequilibrio de flujo de electrolitos ácido-base (Consulte la información de prescripción para dantroleno de sodio intravenoso para obtener información adicional sobre el manejo de pacientes). La insuficiencia renal puede aparecer luego y deberá mantenerse el flujo de orina si fuera posible.

Hipercalemia perioperatoria

El uso de agentes anestésicos inhalados se ha asociado con raros incrementos en los niveles de potasio en suero que han resultado en arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el período postoperatorio. Los pacientes con enfermedad neuromuscular latente así como aparente, particularmente la distrofia muscular Duchenne, parecen ser los más vulnerables. El uso concomitante de succinilcolina se ha asociado con la mayoría, sino todos, de estos casos. Estos pacientes también experimentaron elevaciones significativas en los niveles de creatina quinasa en suero y, en algunos casos, cambios en la orina consistente con la mioglobinuria. A pesar de la similitud en la presentación con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes exhibió señales o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico. Se recomienda la intervención temprana y agresiva para tratar la hipercalemia y arritmia resistente, ya que es una evaluación subsiguiente para la enfermedad neuromuscular latente.

- Inserto versión CCDS 00400214; Febrero 2014
- Información para Prescribir versión CCDS 00400214; Febrero 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación en precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones:

El isoflurano incrementa de forma marcada el flujo sanguíneo cerebral en niveles más profundos de anestesia. Puede ser que haya un pico temporal en la presión del líquido espinal cerebral que es completamente reversible con la hiperventilación.

Debido a que los niveles de anestesia pueden alterarse fácil y rápidamente, sólo deberán utilizarse vaporizadores que producen concentraciones y velocidades de flujo previsibles. La hipotensión y la depresión respiratoria se incrementan a medida que se profundiza la anestesia.

Se han recibido reportes de prolongación del intervalo QT, asociado con torsade de pointes (en casos excepcionales, han sido fatales). Debe ejercerse precaución cuando se administra isoflurano a pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT.

Debe ejercerse precaución al administrar anestesia general, incluyendo isoflurano, a pacientes con desórdenes mitocondriales.

Isoflurano, al igual que otros agentes inhalados, tienen efectos relajantes en el útero, con el riesgo potencial de sangrado uterino. Se debe tener en cuenta el juicio clínico cuando se utiliza isoflurano durante anestesia obstétrica y tener en consideración el uso de la menor concentración posible de isoflurano durante operaciones obstétricas.

Se han reportado casos aislados de carboxihemoglobina incrementada con el uso de agentes de inhalación fluorinados (es decir, desflurano, enflurano e isoflurano). No se producen concentraciones clínicamente significativas de monóxido de carbono en presencia de absorbentes normalmente hidratados.

Deberá tenerse cuidado de seguir las instrucciones de los fabricantes para los absorbentes de CO₂.

Se han reportado raros casos de calor extremo, humo y fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante la administración de anestesia general con medicamentos en esta clase cuando se utilizan junto con absorbentes disecados de CO₂, específicamente los que contienen hidróxido de potasio (por ejemplo, Baralyme).

Cuando un especialista clínico sospecha que el absorbente de CO₂ puede haberse desecado, deberá reemplazarse antes de la administración de Isoflurano.

El indicador de color de la mayoría de absorbentes de CO₂ no necesariamente cambia como resultado de la desecación. Por lo tanto, la falta de cambio significativo en el color no deberá tomarse como una garantía de hidratación adecuada. Los absorbentes de CO₂ deberán reemplazarse de forma rutinaria sin importar el estado del indicador de color.

General

Como con cualquier anestésico general potente, el isoflurano deberá administrarse solamente en un ambiente para anestesiarse adecuadamente equipado por quienes estén familiarizados con la farmacología del medicamento y calificados por medio de capacitación y experiencia para manejar al paciente anestesiado.

Debido a que los niveles de anestesia pueden alterarse rápida y fácilmente con el isoflurano, solo deberán utilizarse los vaporizadores que dosifican una salida predecible con precisión razonable o técnicas durante las cuales se pueden supervisar las concentraciones inspiradas o espiradas. El grado de hipotensión y depresión respiratoria puede proporcionar cierta indicación de profundidad del anestésico.

Los informes demuestran que el isoflurano puede producir lesión hepática que oscila desde incrementos temporales leves de las enzimas hepáticas hasta necrosis hepática fatal en muy raras ocasiones.

Se ha reportado que la exposición previa a hidrocarburos halogenados anestésicos, especialmente si es en un intervalo menor a 3 meses, puede incrementar el potencial de daño hepático.

Sin importar los anestésicos que se hayan empleado, el mantenimiento de la hemodinámica normal es importante para evitar la isquemia al miocardio en pacientes con enfermedad de arteria coronaria.

Como con otros agentes halogenados, el isoflurano debe utilizarse con precaución en pacientes con presión intracraneal incrementada. En dichos casos es posible que se necesite de hiperventilación.

La acción de los relajantes que no son relajantes por despolarización se potencializa de forma marcada con isoflurano.

Isoflurano debe ser administrado con precaución en pacientes que pueden desarrollar bronco-constricción, debido a que pueden ocurrir broncoespasmos.

Isoflurano puede causar depresión respiratoria, que puede ser aumentada por premedicación con narcóticos o con otros agentes que causen depresión respiratoria. Debe supervisarse la respiración y de ser necesario debe ser asistida.

El isoflurano, así como con otros anestésicos generales, puede ocasionar una leve disminución en la función intelectual durante 2-4 días después de la anestesia. Como con otros anestésicos, los pequeños cambios en el estado de ánimo y los síntomas podrían persistir por hasta 6 días después de la administración.

Niños de menos de dos años de edad

El isoflurano puede utilizarse en neonatos e infantes de menos de dos años de edad con un margen aceptable de eficacia y seguridad y es compatible con todos los medicamentos comúnmente utilizados en la práctica anestésica.

Hipertermia maligna

En individuos susceptibles, la anestesia por isoflurano puede activar un estado hipermetabólico del músculo esquelético que da como resultado una alta demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna.

El síndrome incluye características no específicas como rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y presiones arteriales inestables (también deberá notarse que muchas de estas señales no específicas pueden aparecer con una leve anestesia, hipoxia aguda, etc.). La PaO₂ (Presión parcial de oxígeno alveolar) y el pH pueden bajar, y la hipercalemia y un déficit de la base pueden aparecer. El tratamiento incluye discontinuidad de los agentes activadores (por ejemplo, isoflurano), administración intravenosa de dantroleno de sodio y la aplicación de la terapia de apoyo.

Ha habido reportes postmercado de hipertermia maligna. Algunos de esos reportes han sido de casos fatales.

La terapia incluye esfuerzos vigorosos para restaurar la temperatura corporal a su límite normal, el respaldo respiratorio y circulatorio como se indica y manejo del desequilibrio de flujo de electrolitos ácido-base (Consulte la información de prescripción para dantroleno de sodio intravenoso para obtener información adicional sobre el manejo de pacientes). La insuficiencia renal puede aparecer luego y deberá mantenerse el flujo de orina si fuera posible.

Hipercalemia perioperatoria

El uso de agentes anestésicos inhalados se ha asociado con raros incrementos en los niveles de potasio en suero que han resultado en arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el período postoperatorio.

Los pacientes con enfermedad neuromuscular latente así como aparente, particularmente la distrofia muscular Duchenne, parecen ser los más vulnerables. El uso concomitante de succinilcolina se ha asociado con la mayoría, sino todos, de estos casos. Estos pacientes también experimentaron elevaciones significativas en los niveles de creatina quinasa en suero y, en algunos casos, cambios en la orina consistente con la mioglobinuria. A pesar de la similitud en la presentación con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes exhibió señales o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico. Se recomienda la intervención temprana y agresiva para tratar la hipercalemia y arritmia resistente, ya que es una evaluación subsiguiente para la enfermedad neuromuscular latente.

Asimismo, la Sala recomienda aprobar Inserto versión CCDS 00400214; Febrero 2014 y Información Para Prescribir versión CCDS 00400214; Febrero 2014, para el producto de la referencia.

3.4.4. REBIF® 44 µg / 0.5 mL MULTIDOSIS

Expediente : 20013593
Radicado : 2014049371
Fecha : 2014/04/28
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada 1 mL de solución inyectable contiene 88 µg de interferon-B-1A

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Acta No. 14 de 2014

Página 237 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones:

- Tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple y con dos o más brotes durante los 2 últimos años. No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva que ya no presenten actividad de brotes.
- Pacientes con un único episodio desmielinizante con proceso inflamatorio activo, si se han excluido los diagnósticos alternativos y si se determina que presentan un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.

Contraindicaciones: Inicio del tratamiento en el embarazo. Pacientes con hipersensibilidad conocida al interferón beta natural o recombinante o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con depresión grave activa y/o ideación suicida.

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

-Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

- Inicio del tratamiento en el embarazo.
- Pacientes con historia de hipersensibilidad conocida al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Se debe informar a los pacientes de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de interferón beta, incluyendo los síntomas del síndrome pseudogripal. Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento, y disminuyen en frecuencia y gravedad con el tratamiento continuado.

Microangiopatía Trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, manifestada como púrpura trombótica trombocitopénico (TTP) o síndrome urémico hemolítico (HUS), incluyendo casos fatales. Se reportaron eventos a varios tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con Rebif® NF. Se recomienda el monitoreo de síntomas tempranos, como puede ser nueva aparición de hipertensión, insuficiencia renal y trombocitopenia. Se recomienda un rápido tratamiento de TTP/HUS y es recomendado la discontinuación del tratamiento con Rebif® NF.

Depresión e ideación suicida

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes que presentan trastornos depresivos previos o activos, en particular en aquellos con antecedentes de ideación suicida. Se sabe que existe una mayor frecuencia de depresión e ideación suicida en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Rebif® NF que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida.

Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Rebif® NF y tratarse de forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Rebif® NF.

Trastornos convulsivos

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes con historia previa de crisis epilépticas, en aquellos que reciben tratamiento con antiepilépticos, en especial si su epilepsia no está convenientemente controlada con antiepilépticos.

Cardiopatías

Los pacientes que presentan cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica al inicio del tratamiento con interferón beta-1a. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento con interferón beta-1a pueden alterar a los pacientes que presenten cardiopatías.

Necrosis en la zona de inyección

En pacientes que utilizan Rebif® NF se ha notificado necrosis en la zona de inyección. Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- utilicen una técnica de inyección aséptica.
- alternen las zonas de inyección cada vez que se inyecten.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de auto-administración por el propio paciente, especialmente si se han producido reacciones en el lugar de inyección.

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel, que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de Rebif® NF. Si los pacientes presentan múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento con Rebif® NF

hasta que se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

Disfunción hepática

En los ensayos clínicos con Rebif® NF, fue frecuente el aumento asintomático de las transaminasas hepáticas (especialmente la alanina aminotransferasa (ALT)) y el 1-3% de los pacientes presentaron elevación de dichas transaminasas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN).

En ausencia de síntomas clínicos, deben controlarse los niveles de ALT antes de iniciar el tratamiento, al cabo de 1, 3 y 6 meses de tratamiento y luego periódicamente. Si la ALT aumenta más de 5 veces el ULN, debe considerarse una reducción de la dosis de Rebif® NF, para volver a aumentarla gradualmente cuando se hayan normalizado los niveles enzimáticos. El tratamiento con Rebif® NF debe iniciarse con precaución en pacientes con historia de hepatopatía significativa, evidencia clínica de hepatopatía activa, abuso de alcohol o ALT sérica elevada (>2,5 veces el ULN).

El tratamiento con Rebif® NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática.

Rebif® NF, como los otros interferones beta, tiene cierto potencial para causar daño hepático grave, incluyendo insuficiencia hepática aguda. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

Alteraciones analíticas

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. La incidencia global de las mismas es ligeramente superior con Rebif® NF 44 que con Rebif® NF 22 microgramos.

Por tanto, además de las pruebas de laboratorio requeridas normalmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, tras el inicio del tratamiento con Rebif® NF y en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas y un recuento celular, fórmula leucocitaria y determinación de plaquetas a intervalos regulares (1, 3 y 6 meses) y luego periódicamente. Estas determinaciones deben ser más frecuentes cuando se inicie el tratamiento con Rebif® NF 44 microgramos.

Trastornos tiroideos

Los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar ocasionalmente alteraciones en la función tiroidea de nuevo diagnóstico o un empeoramiento de las ya existentes. Se recomienda practicar pruebas de función tiroidea en situación basal y, si son anormales, cada 6-12 meses tras el comienzo del tratamiento. Si las pruebas basales son normales, no es necesario repetirlas de forma sistemática, pero deben realizarse si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea.

Insuficiencia renal o hepática grave y mielosupresión grave

Se deberá tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre interferón beta-1a en pacientes con insuficiencia renal y hepática graves y en pacientes con mielosupresión grave.

Anticuerpos neutralizantes

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes (NAb) frente al interferón beta-1a. La incidencia exacta de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que, después de 24 a 48 meses de tratamiento con Rebif® NF 22 microgramos, aproximadamente el 24 % y con Rebif® NF 44 microgramos, aproximadamente el 13-14 % de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterinina).

Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. La terapia con interferón deberá ser inmediatamente reconsiderada si se observa una mala evolución clínica asociada a la presencia de anticuerpos neutralizantes persistentes.

El empleo de diversos análisis para detectar los anticuerpos en suero y las diferentes definiciones de “anticuerpos positivos”, limitan la capacidad para comparar la antigenicidad entre distintos productos.

Otras formas de esclerosis múltiple

Se dispone de escasos datos de eficacia y seguridad en pacientes con esclerosis múltiple sin capacidad ambulatoria.

Rebif® NF no ha sido investigado aún en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no se debe utilizar en estos pacientes.

Alcohol bencílico

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 mL. No se debe administrar a bebés prematuros o neonatos. Puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en bebés y niños de hasta 3 años de edad.

-Reacciones Adversas, Propiedades farmacológicas (Propiedades farmacodinámicas, Farmacocinéticas)

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La incidencia más alta de reacciones adversas asociadas a la terapia con Rebif® NF está relacionada con el síndrome pseudogripal. Los síntomas pseudogripales tienden a ser más acusados al inicio de la terapia y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado. Aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar el típico síndrome pseudogripal durante los primeros seis meses tras iniciar el tratamiento. Aproximadamente el 30% de los pacientes también presentarán reacciones en la zona de inyección, principalmente inflamación leve o eritema. También son frecuentes los incrementos asintomáticos de los parámetros analíticos de función hepática y los descensos de los leucocitos.

La mayoría de las reacciones adversas observadas con IFN-beta-1a suelen ser leves y reversibles, y responden bien a la disminución de la dosis. En caso de presentar efectos adversos graves o persistentes, la dosis de Rebif® NF puede disminuir o interrumpirse temporalmente, a juicio del facultativo.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas se han identificado en los ensayos clínicos y en los informes después de la comercialización (*un asterisco [*] indica reacciones adversas identificadas durante la vigilancia después de la comercialización*). Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada de aquí en adelante:

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia.

Raras: Microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/Síndrome hemolítico urémico*, pancitopenia*

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo.

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: Reacciones anafilácticas*

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Elevación asintomática de las transaminasas

Frecuentes: Elevaciones graves de las transaminasas

Poco frecuentes: Hepatitis con o sin ictericia*

Raros: Fallo hepático*, hepatitis autoinmune*

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, insomnio

Raros: Intento de suicidio*

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Convulsiones*

Frecuencia no conocida: Síntomas neurológicos transitorios (p. ej. Hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesquelética) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple*

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Trastornos vasculares oculares (p. ej., retinopatía, exudados aldodanosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana)*

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Fenómenos tromboembólicos*

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, vómitos, náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 14 de 2014

Página 243 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Frecuentes: Prurito, erupción eritematosa, exantema maculopapular, alopecia*

Poco frecuentes: Urticaria*

Raros: Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme*, síndrome de Stevens-Johnson*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgias, artralgias.

Raros: Lupus eritematoso inducido por fármacos*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración.

Muy frecuentes: Inflamación en la zona de inyección, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales.

Frecuentes: Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre.

Poco frecuentes: Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección, absceso en la zona de inyección, infecciones en la zona de inyección*, aumento de la sudoración*

Raros: Celulitis en la zona de inyección*

Efectos de clases

La administración de interferones se ha asociado a anorexia, vértigo, ansiedad, arritmias, vasodilatación y palpitaciones, menorragia y metrorragia.

Puede producirse un aumento de la formación de autoanticuerpos durante el tratamiento con interferón beta.

Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe hospitalizar a los pacientes para observación e instaurar el tratamiento de soporte adecuado.

Propiedades farmacológicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, Interferones, código ATC: L03AB07.

Los interferones (IFNs) son un grupo de glicoproteínas endógenas, dotadas de propiedades inmunomoduladoras, antivirales y antiproliferativas.

Rebif® NF (interferón beta-1a) comparte la misma secuencia de aminoácidos con el interferón beta humano endógeno. Se produce en células de mamífero (ovario de hámster chino), por lo que está glicosilado, como la proteína natural.

Mecanismo de acción

Acta No. 14 de 2014

Página 244 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El mecanismo de acción preciso de interferón beta-1a en esclerosis múltiple es complejo y puede envolver la modulación de la expresión del antígeno MHC, inhibición en la diferenciación de los linfocitos activados, alteración en la producción de anticuerpos, reducción en el transporte de células en el SNC, aumento en citoquinas inmunomoduladoras y/o inhibición de citoquinas pro-inflamatorias.

Propiedades farmacodinámicas

Independientemente de la ruta de dosificación, se asocian cambios farmacodinámicos pronunciados con la administración de Rebif® NF. Luego de una única dosis, la actividad intracelular y sérica de la 2'5'OAS sintetasa, y las concentraciones séricas de microglobulina beta-2 y de neopterinina aumentan en 24 horas, y comienzan a descender en 2 días. Administraciones de forma intramuscular y subcutánea producen respuestas superponibles.

Marcadores de la respuesta biológica (por ejemplo, la actividad de 2'5'OAS, neopterinina y microglobulina beta-2) son inducidos por interferon beta-1a luego de dosis subcutáneas administradas a sujetos voluntarios y a pacientes con esclerosis múltiple. Para neopterinina microglobulina beta-2 y 2'5'OAS sintetasa, los picos de máxima concentración luego de una única dosis subcutánea fueron a las 24 y 48 horas, para MX1 12 horas y a las 24 horas para la expresión de genes de OAS1 y OAS2. Se observaron picos de altura y tiempo similar para la mayoría de estos marcadores después de la primera y sexta administración.

Eficacia

Episodio clínico único sugestivo de esclerosis múltiple

Se realizó un ensayo clínico controlado de 2 años de duración con Rebif® NF en pacientes con un único episodio clínico sugestivo de desmielinización debido a esclerosis múltiple. Los pacientes inscritos en el ensayo tenían al menos dos lesiones clínicamente silentes en el escáner mediante RM ponderada en T2, con un tamaño de al menos 3 mm, de las cuales al menos una es ovoidea o periventricular o infratentorial.

Era necesario excluir cualquier enfermedad distinta de la esclerosis múltiple que pudiera explicar mejor los signos y síntomas del paciente.

Se aleatorizó a los pacientes, según un protocolo de doble ciego, recibiendo Rebif® NF 44 microgramos tres veces por semana, Rebif® NF 44 microgramos una vez a la semana o placebo. En caso de producirse un segundo episodio clínico desmielinizante que confirmase la existencia de una esclerosis múltiple definitiva, se cambiaba a los pacientes a la posología recomendada de Rebif® NF 44 microgramos tres veces por semana según un protocolo de tratamiento abierto, al tiempo que se mantenía el enmascaramiento con respecto a la aleatorización inicial. Los resultados de eficacia de

Rebif® NF 44 microgramos administrados tres veces por semana en comparación con el placebo en este estudio son los siguientes:

Estadísticas paramétricas	Tratamiento		Comparación entre tratamientos Rebif® NF 44 µg 3/s frente a placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif® NF 44 µg 3/s* (n=171)	Reducción del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos logarítmicos
Conversión según McDonald (2005)					
Número de episodios	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%			
Conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida					
Número de episodios	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
Media de lesiones activas únicas combinadas por sujeto y resonancia durante el periodo doble ciego					
Media de mínimos cuadrados (Error estándar)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]	<0,001
* 3/s: tres veces por semana					

Por el momento, no existe una definición bien establecida de paciente de alto riesgo, aunque un enfoque más conservador es aceptar al menos nueve lesiones hiperintensas en T₂ en la resonancia inicial y al menos una nueva lesión en T₂ o una nueva lesión captante de Gd en una resonancia de seguimiento realizada al menos 1 mes después del inicial. En cualquier caso, el tratamiento sólo debe considerarse en los pacientes clasificados como de alto riesgo.

Esclerosis múltiple remitente-recurrente

Acta No. 14 de 2014

Página 246 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rebif® NF en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, a dosis comprendidas entre 11 y 44 microgramos (3-12 millones de UI), administradas por vía subcutánea, tres veces por semana. Se ha demostrado que, a la dosis autorizada, Rebif® NF 44 microgramos disminuye la incidencia (aproximadamente un 30% en 2 años) y la gravedad de los brotes clínicos en pacientes con al menos 2 brotes en los dos años previos y con una escala de discapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS) de 0–5,0 al inicio. La proporción de pacientes con progresión de la incapacidad, definida por un incremento de al menos un punto en la EDSS, confirmado tres meses más tarde, se redujo desde el 39% (placebo) hasta el 30% (Rebif® NF 22 microgramos) y 27% (Rebif® NF 44 microgramos). A lo largo de 4 años, la reducción en la tasa media de brotes fue del 22% en los pacientes tratados con Rebif® NF 22 microgramos y del 29% en los pacientes tratados con Rebif® NF 44 microgramos, en comparación con un grupo de pacientes tratados con placebo durante 2 años y posteriormente con Rebif® NF 22 ó Rebif® NF 44 microgramos durante otros 2 años.

Esclerosis múltiple secundaria progresiva

En un estudio a 3 años en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EDSS 3–6,5) con evidencia de progresión clínica en los dos años previos y sin brotes en las 8 semanas anteriores, Rebif® NF no tuvo efecto significativo sobre la progresión de la incapacidad, pero redujo la tasa de brotes un 30% aproximadamente. Al dividir la población de pacientes en 2 subgrupos (según hubieran presentado brotes o no en los 2 años previos a la entrada en el estudio), no se observó efecto sobre la incapacidad en los pacientes sin brotes; sin embargo, en aquéllos que habían tenido brotes, la proporción de pacientes con progresión de la incapacidad al final del estudio se redujo desde un 70% (placebo) hasta un 57% (Rebif® NF 22 microgramos y 44 microgramos combinados). Estos resultados obtenidos en un subgrupo de pacientes a posteriori deben interpretarse con cautela.

Esclerosis múltiple primaria progresiva

Rebif® NF no se ha investigado todavía en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no debe utilizarse en estos pacientes.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración intravenosa en voluntarios sanos, el interferón beta-1a muestra un pronunciado descenso multi-exponencial, y los niveles séricos son proporcionales a la dosis. La semivida de distribución es del orden de minutos y la semivida de eliminación es de varias horas. Cuando se administra por vía subcutánea o

intramuscular, los niveles séricos de interferón beta permanecen bajos, pero siguen siendo detectables hasta 12-24 horas post-inyección. La administración subcutánea o intramuscular de Rebif® NF produce una exposición equivalente al interferón beta.

Distribución

Luego de repetidas inyecciones subcutáneas de dosis de 22 y 44 microgramos de Rebif® NF, se observaron concentraciones máximas luego de 3-8 horas.

Eliminación

Luego de repetidas dosis subcutáneas en voluntarios sanos, los principales parámetros farmacocinéticos (AUC_{tau} y C_{max}) aumentaron proporcionalmente al aumento en la dosis de 22 microgramos a 44 microgramos. La vida media aparente estimada es de 50 a 60 horas, lo cual está en línea con la acumulación observada luego de múltiples dosis.

Metabolismo

El Interferón beta-1a se metaboliza y excreta principalmente por el hígado y los riñones.

- Inserto basado en la MDS 9.0

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

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias

- Inicio del tratamiento en el embarazo.
- Pacientes con historia de hipersensibilidad conocida al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Se debe informar a los pacientes de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de interferón beta, incluyendo los síntomas del síndrome pseudogripal. Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento, y disminuyen en frecuencia y gravedad con el tratamiento continuado.

Microangiopatía Trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, manifestada como púrpura trombótico trombocitopénico (TTP) o síndrome urémico hemolítico (HUS), incluyendo casos fatales. Se reportaron eventos a varios tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con Rebif® NF. Se recomienda el monitoreo de síntomas tempranos, como puede ser nueva aparición de hipertensión, insuficiencia renal y trombocitopenia. Se recomienda un rápido tratamiento de TTP/HUS y es recomendado la discontinuación del tratamiento con Rebif® NF.

Depresión e ideación suicida

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes que presentan trastornos depresivos previos o activos, en particular en aquellos con antecedentes de ideación suicida. Se sabe que existe una mayor frecuencia de depresión e ideación suicida en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Rebif® NF que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida.

Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Rebif® NF y tratarse de forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Rebif® NF.

Trastornos convulsivos

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes con historia previa de crisis epilépticas, en aquellos que reciben tratamiento con antiepilépticos, en especial si su epilepsia no está convenientemente controlada con antiepilépticos.

Cardiopatías

Los pacientes que presentan cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica al inicio del tratamiento con interferón beta-1a. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento con interferón beta-1a pueden alterar a los pacientes que presenten cardiopatías.

Necrosis en la zona de inyección

En pacientes que utilizan Rebif® NF se ha notificado necrosis en la zona de inyección. Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- utilicen una técnica de inyección aséptica.
- alternen las zonas de inyección cada vez que se inyecten.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de auto-administración por el propio paciente, especialmente si se han producido reacciones en el lugar de inyección.

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel, que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de Rebif® NF. Si los pacientes presentan múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento con Rebif® NF hasta que se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

Disfunción hepática

En los ensayos clínicos con Rebif® NF, fue frecuente el aumento asintomático de las transaminasas hepáticas (especialmente la alanina aminotransferasa (ALT)) y el 1-3% de los pacientes presentaron elevación de dichas transaminasas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN).

En ausencia de síntomas clínicos, deben controlarse los niveles de ALT antes de iniciar el tratamiento, al cabo de 1, 3 y 6 meses de tratamiento y luego periódicamente. Si la ALT aumenta más de 5 veces el ULN, debe considerarse una reducción de la dosis de Rebif® NF, para volver a aumentarla gradualmente cuando se hayan normalizado los niveles enzimáticos. El tratamiento con Rebif® NF debe iniciarse con precaución en pacientes con historia de hepatopatía significativa, evidencia clínica de hepatopatía activa, abuso de alcohol o ALT sérica elevada (>2,5 veces el ULN).

El tratamiento con Rebif® NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática.

Rebif® NF, como los otros interferones beta, tiene cierto potencial para causar daño hepático grave, incluyendo insuficiencia hepática aguda. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

Alteraciones analíticas

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. La incidencia global de las mismas es ligeramente superior con Rebif® NF 44 que con Rebif® NF 22 microgramos.

Por tanto, además de las pruebas de laboratorio requeridas normalmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, tras el inicio del tratamiento con Rebif® NF y en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas y un recuento celular, fórmula leucocitaria y determinación de plaquetas a intervalos regulares (1, 3 y 6 meses) y luego periódicamente. Estas determinaciones deben ser más frecuentes cuando se inicie el tratamiento con Rebif® NF 44 microgramos.

Trastornos tiroideos

Los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar ocasionalmente alteraciones en la función tiroidea de nuevo diagnóstico o un empeoramiento de las ya existentes. Se recomienda practicar pruebas de función tiroidea en situación basal y, si son anormales, cada 6-12 meses tras el comienzo del tratamiento. Si las pruebas basales son normales, no es necesario repetir las de forma sistemática, pero deben realizarse si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea.

Insuficiencia renal o hepática grave y mielosupresión grave

Se deberá tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre interferón beta-1a en pacientes con insuficiencia renal y hepática graves y en pacientes con mielosupresión grave.

Anticuerpos neutralizantes

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes (NAb) frente al interferón beta-1a. La incidencia exacta de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que, después de 24 a 48 meses de tratamiento con Rebif® NF 22 microgramos, aproximadamente el 24 % y con Rebif® NF 44 microgramos, aproximadamente el 13-14 % de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterina).

Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. La terapia con interferón deberá ser inmediatamente reconsiderada si se observa una mala

evolución clínica asociada a la presencia de anticuerpos neutralizantes persistentes.

El empleo de diversos análisis para detectar los anticuerpos en suero y las diferentes definiciones de “anticuerpos positivos”, limitan la capacidad para comparar la antigenicidad entre distintos productos.

Otras formas de esclerosis múltiple

Se dispone de escasos datos de eficacia y seguridad en pacientes con esclerosis múltiple sin capacidad ambulatoria.

Rebif® NF no ha sido investigado aún en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no se debe utilizar en estos pacientes.

Alcohol bencílico

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 mL. No se debe administrar a bebés prematuros o neonatos. Puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en bebés y niños de hasta 3 años de edad.

Reacciones Adversas, Propiedades farmacológicas (Propiedades farmacodinámicas, Farmacocinéticas)

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La incidencia más alta de reacciones adversas asociadas a la terapia con Rebif® NF está relacionada con el síndrome pseudogripal. Los síntomas pseudogripales tienden a ser más acusados al inicio de la terapia y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado. Aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar el típico síndrome pseudogripal durante los primeros seis meses tras iniciar el tratamiento. Aproximadamente el 30% de los pacientes también presentarán reacciones en la zona de inyección, principalmente inflamación leve o eritema. También son frecuentes los incrementos asintomáticos de los parámetros analíticos de función hepática y los descensos de los leucocitos.

La mayoría de las reacciones adversas observadas con IFN-beta-1a suelen ser leves y reversibles, y responden bien a la disminución de la dosis. En caso de

presentar efectos adversos graves o persistentes, la dosis de Rebif® NF puede disminuir o interrumpirse temporalmente, a juicio del facultativo.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas se han identificado en los ensayos clínicos y en los informes después de la comercialización (*un asterisco [*] indica reacciones adversas identificadas durante la vigilancia después de la comercialización*). Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada de aquí en adelante:

Muy frecuentes	≥ 1/10
Frecuentes	≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1.000 a < 1/100
Raras	≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Muy raras	<1/10.000
Frecuencia no conocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia.

Raras: Microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/Síndrome hemolítico urémico*, pancitopenia*

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo.

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: Reacciones anafilácticas*

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Elevación asintomática de las transaminasas

Frecuentes: Elevaciones graves de las transaminasas

Poco frecuentes: Hepatitis con o sin ictericia*

Raros: Fallo hepático*, hepatitis autoinmune*

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, insomnio

Raros: Intento de suicidio*

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Convulsiones*

Frecuencia no conocida: Síntomas neurológicos transitorios (p. ej. Hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesquelética) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple*

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Trastornos vasculares oculares (p. ej., retinopatía, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana)*

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Fenómenos tromboembólicos*

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, vómitos, náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Prurito, erupción eritematosa, exantema maculopapular, alopecia*

Poco frecuentes: Urticaria*

Raros: Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme*, síndrome de Stevens-Johnson*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgias, artralgias.

Raros: Lupus eritematoso inducido por fármacos*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración.

Muy frecuentes: Inflamación en la zona de inyección, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales.

Frecuentes: Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre.

Poco frecuentes: Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección, absceso en la zona de inyección, infecciones en la zona de inyección*, aumento de la sudoración*

Raros: Celulitis en la zona de inyección*

Efectos de clases

La administración de interferones se ha asociado a anorexia, vértigo, ansiedad, arritmias, vasodilatación y palpitaciones, menorragia y metrorragia.

Puede producirse un aumento de la formación de autoanticuerpos durante el tratamiento con interferón beta.

Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe hospitalizar a los pacientes para observación e instaurar el tratamiento de soporte adecuado.

Propiedades farmacológicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, Interferones, código ATC: L03AB07.

Los interferones (IFNs) son un grupo de glicoproteínas endógenas, dotadas de propiedades inmunomoduladoras, antivirales y antiproliferativas.

Rebif® NF (interferón beta-1a) comparte la misma secuencia de aminoácidos con el interferón beta humano endógeno. Se produce en células de mamífero (ovario de hámster chino), por lo que está glicosilado, como la proteína natural.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción preciso de interferón beta-1a en esclerosis múltiple es complejo y puede envolver la modulación de la expresión del antígeno MHC, inhibición en la diferenciación de los linfocitos activados, alteración en la producción de anticuerpos, reducción en el transporte de células en el SNC, aumento en citoquinas inmunomoduladoras y/o inhibición de citoquinas pro-inflamatorias.

Propiedades farmacodinámicas

Independientemente de la ruta de dosificación, se asocian cambios farmacodinámicos pronunciados con la administración de Rebif® NF. Luego de una única dosis, la actividad intracelular y sérica de la 2'5'OAS sintetasa, y las concentraciones séricas de microglobulina beta-2 y de neopterina aumentan en 24 horas, y comienzan a descender en 2 días. Administraciones de forma intramuscular y subcutánea producen respuestas superponibles.

Marcadores de la respuesta biológica (por ejemplo, la actividad de 2'5'OAS, neopterina y microglobulina beta-2) son inducidos por interferon beta-1a luego de dosis subcutáneas administradas a sujetos voluntarios y a pacientes con esclerosis múltiple. Para neopterina microglobulina beta-2 y 2'5'OAS sintetasa, los picos de máxima concentración luego de una única dosis subcutánea fueron a

las 24 y 48 horas, para MX1 12 horas y a las 24 horas para la expresión de genes de OAS1 y OAS2. Se observaron picos de altura y tiempo similar para la mayoría de estos marcadores después de la primera y sexta administración.

Eficacia

Episodio clínico único sugestivo de esclerosis múltiple

Se realizó un ensayo clínico controlado de 2 años de duración con Rebif® NF en pacientes con un único episodio clínico sugestivo de desmielinización debido a esclerosis múltiple. Los pacientes inscritos en el ensayo tenían al menos dos lesiones clínicamente silentes en el escáner mediante RM ponderada en T2, con un tamaño de al menos 3 mm, de las cuales al menos una es ovoidea o periventricular o infratentorial.

Era necesario excluir cualquier enfermedad distinta de la esclerosis múltiple que pudiera explicar mejor los signos y síntomas del paciente.

Se aleatorizó a los pacientes, según un protocolo de doble ciego, recibiendo Rebif® NF 44 microgramos tres veces por semana, Rebif® NF 44 microgramos una vez a la semana o placebo. En caso de producirse un segundo episodio clínico desmielinizante que confirmase la existencia de una esclerosis múltiple definitiva, se cambiaba a los pacientes a la posología recomendada de Rebif® NF 44 microgramos tres veces por semana según un protocolo de tratamiento abierto, al tiempo que se mantenía el enmascaramiento con respecto a la aleatorización inicial. Los resultados de eficacia de

Rebif® NF 44 microgramos administrados tres veces por semana en comparación con el placebo en este estudio son los siguientes:

Estadísticas paramétricas	Tratamiento		Comparación entre tratamientos Rebif® NF 44 µg 3/s frente a placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif® NF 44 µg 3/s* (n=171)	Reducción del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos logarítmicos

Estadísticas paramétricas	Tratamiento		Comparación entre tratamientos Rebif® NF 44 µg 3/s frente a placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif® NF 44 µg 3/s* (n=171)	Reducción del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos logarítmicos
Conversión según McDonald (2005)					
Número de episodios	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%			
Conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida					
Número de episodios	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
Media de lesiones activas únicas combinadas por sujeto y resonancia durante el periodo doble ciego					
Media de mínimos cuadrados (Error estándar)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]	<0,001
* 3/s: tres veces por semana					

Por el momento, no existe una definición bien establecida de paciente de alto riesgo, aunque un enfoque más conservador es aceptar al menos nueve lesiones hiperintensas en T₂ en la resonancia inicial y al menos una nueva lesión en T₂ o una nueva lesión captante de Gd en una resonancia de seguimiento realizada al menos 1 mes después del inicial. En cualquier caso, el tratamiento sólo debe considerarse en los pacientes clasificados como de alto riesgo.

Esclerosis múltiple remitente-recurrente

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rebif® NF en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, a dosis comprendidas entre 11 y 44 microgramos (3-12 millones de UI), administradas por vía subcutánea, tres veces por semana. Se ha demostrado que, a la dosis autorizada, Rebif® NF 44 microgramos disminuye la incidencia (aproximadamente un 30% en 2 años) y la gravedad de los brotes clínicos en pacientes con al menos 2 brotes en los dos años previos y con una escala de discapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS) de 0–5,0 al inicio. La proporción de pacientes con progresión de la incapacidad, definida por un incremento de al menos un punto en la EDSS, confirmado tres meses más tarde,

Acta No. 14 de 2014

Página 257 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

se redujo desde el 39% (placebo) hasta el 30% (Rebif® NF 22 microgramos) y 27% (Rebif® NF 44 microgramos). A lo largo de 4 años, la reducción en la tasa media de brotes fue del 22% en los pacientes tratados con Rebif® NF 22 microgramos y del 29% en los pacientes tratados con Rebif® NF 44 microgramos, en comparación con un grupo de pacientes tratados con placebo durante 2 años y posteriormente con Rebif® NF 22 ó Rebif® NF 44 microgramos durante otros 2 años.

Esclerosis múltiple secundaria progresiva

En un estudio a 3 años en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EDSS 3–6,5) con evidencia de progresión clínica en los dos años previos y sin brotes en las 8 semanas anteriores, Rebif® NF no tuvo efecto significativo sobre la progresión de la incapacidad, pero redujo la tasa de brotes un 30% aproximadamente. Al dividir la población de pacientes en 2 subgrupos (según hubieran presentado brotes o no en los 2 años previos a la entrada en el estudio), no se observó efecto sobre la incapacidad en los pacientes sin brotes; sin embargo, en aquéllos que habían tenido brotes, la proporción de pacientes con progresión de la incapacidad al final del estudio se redujo desde un 70% (placebo) hasta un 57% (Rebif® NF 22 microgramos y 44 microgramos combinados). Estos resultados obtenidos en un subgrupo de pacientes a posteriori deben interpretarse con cautela.

Esclerosis múltiple primaria progresiva

Rebif® NF no se ha investigado todavía en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no debe utilizarse en estos pacientes.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración intravenosa en voluntarios sanos, el interferón beta-1a muestra un pronunciado descenso multi-exponencial, y los niveles séricos son proporcionales a la dosis. La semivida de distribución es del orden de minutos y la semivida de eliminación es de varias horas. Cuando se administra por vía subcutánea o intramuscular, los niveles séricos de interferón beta permanecen bajos, pero siguen siendo detectables hasta 12-24 horas post-inyección. La administración subcutánea o intramuscular de Rebif® NF produce una exposición equivalente al interferón beta.

Distribución

Luego de repetidas inyecciones subcutáneas de dosis de 22 y 44 microgramos de Rebif® NF, se observaron concentraciones máximas luego de 3-8 horas.

Eliminación

Luego de repetidas dosis subcutáneas en voluntarios sanos, los principales parámetros farmacocinéticos (AUC_{tau} y C_{max}) aumentaron proporcionalmente al aumento en la dosis de 22 microgramos a 44 microgramos. La vida media aparente estimada es de 50 a 60 horas, lo cual está en línea con la acumulación observada luego de múltiples dosis.

Metabolismo

El Interferón beta-1a se metaboliza y excreta principalmente por el hígado y los riñones.

La Sala recomienda aprobar el Inserto basado en la MDS 9.0, para el producto de la referencia.

3.4.5. REBIF® 44 µg/0.5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE REBIF® 22 µg/0.5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19900426 / 19900028
Radicado : 2014051256
Fecha : 2014/05/02
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada por 0.5 mL contiene interferon beta-1a recombinante humano (12 millones U.I.) 44 µg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple y con dos o más brotes durante los 2 últimos años. no se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva que ya no presenten actividad de brotes.

Contraindicaciones: Inicio del tratamiento en el embarazo.

Pacientes con hipersensibilidad conocida al interferón beta natural o recombinante o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con depresión grave activa y/o ideación suicida.

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

-Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

- Inicio del tratamiento en el embarazo.
- Pacientes con historia de hipersensibilidad conocida al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Se debe informar a los pacientes de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de interferón beta, incluyendo los síntomas del síndrome pseudogripal. Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento, y disminuyen en frecuencia y gravedad con el tratamiento continuado.

Microangiopatía Trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, manifestada como púrpura trombótico trombocitopénico (TTP) o síndrome urémico hemolítico (HUS), incluyendo casos fatales. Se reportaron eventos a varios tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con Rebif® NF. Se recomienda el monitoreo de síntomas tempranos, como puede ser nueva aparición de hipertensión, insuficiencia renal y trombocitopenia. Se recomienda un rápido tratamiento de TTP/HUS y es recomendado la discontinuación del tratamiento con Rebif® NF.

Depresión e ideación suicida

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes que presentan trastornos depresivos previos o activos, en particular en aquellos con antecedentes de ideación suicida. Se sabe que existe una mayor frecuencia de depresión e ideación suicida en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Rebif® NF que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida.

Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Rebif® NF y tratarse de forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Rebif® NF.

Trastornos convulsivos

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes con historia previa de crisis epilépticas, en aquellos que reciben tratamiento con antiepilépticos, en especial si su epilepsia no está convenientemente controlada con antiepilépticos.

Cardiopatías

Los pacientes que presentan cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica al inicio del tratamiento con interferón beta-1a. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento con interferón beta-1a pueden alterar a los pacientes que presenten cardiopatías.

Necrosis en la zona de inyección

En pacientes que utilizan Rebif® NF se ha notificado necrosis en la zona de inyección. Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- utilicen una técnica de inyección aséptica.
- alternen las zonas de inyección cada vez que se inyecten.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de auto-administración por el propio paciente, especialmente si se han producido reacciones en el lugar de inyección.

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel, que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de Rebif® NF. Si los pacientes presentan múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento con Rebif® NF hasta que se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

Disfunción hepática

En los ensayos clínicos con Rebif® NF, fue frecuente el aumento asintomático de las transaminasas hepáticas (especialmente la alanina aminotransferasa (ALT)) y el 1-3% de los pacientes presentaron elevación de dichas transaminasas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN).

En ausencia de síntomas clínicos, deben controlarse los niveles de ALT antes de iniciar el tratamiento, al cabo de 1, 3 y 6 meses de tratamiento y luego periódicamente. Si la ALT aumenta más de 5 veces el ULN, debe considerarse una reducción de la dosis de Rebif® NF, para volver a aumentarla gradualmente cuando se hayan normalizado los niveles enzimáticos. El tratamiento con Rebif® NF debe iniciarse con precaución en

pacientes con historia de hepatopatía significativa, evidencia clínica de hepatopatía activa, abuso de alcohol o ALT sérica elevada (>2,5 veces el ULN).

El tratamiento con Rebif® NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática.

Rebif® NF, como los otros interferones beta, tiene cierto potencial para causar daño hepático grave, incluyendo insuficiencia hepática aguda. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

Alteraciones analíticas

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. La incidencia global de las mismas es ligeramente superior con Rebif® NF 44 que con Rebif® NF 22 microgramos.

Por tanto, además de las pruebas de laboratorio requeridas normalmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, tras el inicio del tratamiento con Rebif® NF y en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas y un recuento celular, fórmula leucocitaria y determinación de plaquetas a intervalos regulares (1, 3 y 6 meses) y luego periódicamente. Estas determinaciones deben ser más frecuentes cuando se inicie el tratamiento con Rebif® NF 44 microgramos.

Trastornos tiroideos

Los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar ocasionalmente alteraciones en la función tiroidea de nuevo diagnóstico o un empeoramiento de las ya existentes. Se recomienda practicar pruebas de función tiroidea en situación basal y, si son anormales, cada 6-12 meses tras el comienzo del tratamiento. Si las pruebas basales son normales, no es necesario repetirlas de forma sistemática, pero deben realizarse si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea.

Insuficiencia renal o hepática grave y mielosupresión grave

Se deberá tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre interferón beta-1a en pacientes con insuficiencia renal y hepática graves y en pacientes con mielosupresión grave.

Anticuerpos neutralizantes

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes (NAb) frente al interferón beta-1a. La incidencia exacta de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos

clínicos sugieren que, después de 24 a 48 meses de tratamiento con Rebif® NF 22 microgramos, aproximadamente el 24 % y con Rebif® NF 44 microgramos, aproximadamente el 13-14 % de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterina).

Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. La terapia con interferón deberá ser inmediatamente reconsiderada si se observa una mala evolución clínica asociada a la presencia de anticuerpos neutralizantes persistentes.

El empleo de diversos análisis para detectar los anticuerpos en suero y las diferentes definiciones de “anticuerpos positivos”, limitan la capacidad para comparar la antigenicidad entre distintos productos.

Otras formas de esclerosis múltiple

Se dispone de escasos datos de eficacia y seguridad en pacientes con esclerosis múltiple sin capacidad ambulatoria.

Rebif® NF no ha sido investigado aún en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no se debe utilizar en estos pacientes.

Alcohol bencílico

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 mL. No se debe administrar a bebés prematuros o neonatos. Puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en bebés y niños de hasta 3 años de edad.

-Reacciones Adversas, Propiedades farmacológicas (Propiedades farmacodinámicas, Farmacocinéticas)

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La incidencia más alta de reacciones adversas asociadas a la terapia con Rebif® NF está relacionada con el síndrome pseudogripal. Los síntomas pseudogripales tienden a ser más acusados al inicio de la terapia y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado. Aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar el típico síndrome pseudogripal durante los primeros seis meses tras iniciar el tratamiento. Aproximadamente el 30% de los pacientes también presentarán reacciones en la zona de inyección, principalmente inflamación leve o eritema. También son

Acta No. 14 de 2014

Página 263 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

frecuentes los incrementos asintomáticos de los parámetros analíticos de función hepática y los descensos de los leucocitos.

La mayoría de las reacciones adversas observadas con IFN-beta-1a suelen ser leves y reversibles, y responden bien a la disminución de la dosis. En caso de presentar efectos adversos graves o persistentes, la dosis de Rebif® NF puede disminuir o interrumpirse temporalmente, a juicio del facultativo.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas se han identificado en los ensayos clínicos y en los informes después de la comercialización (*un asterisco [*] indica reacciones adversas identificadas durante la vigilancia después de la comercialización*). Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada de aquí en adelante:

Muy frecuentes	≥ 1/10
Frecuentes	≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1.000 a < 1/100
Raras	≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Muy raras	<1/10.000
Frecuencia no conocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia.

Raras: Microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/Síndrome hemolítico urémico*, pancitopenia*

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo.

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: Reacciones anafilácticas*

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Elevación asintomática de las transaminasas

Frecuentes: Elevaciones graves de las transaminasas

Poco frecuentes: Hepatitis con o sin ictericia*

Raros: Fallo hepático*, hepatitis autoinmune*

Trastornos psiquiátricos

Acta No. 14 de 2014

Página 264 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Frecuentes: Depresión, insomnio
Raros: Intento de suicidio*

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Convulsiones*

Frecuencia no conocida: Síntomas neurológicos transitorios (p. ej. Hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesquelética) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple*

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Trastornos vasculares oculares (p. ej., retinopatía, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana)*

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Fenómenos tromboembólicos*

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, vómitos, náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Prurito, erupción eritematosa, exantema maculopapular, alopecia*

Poco frecuentes: Urticaria*

Raros: Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme*, síndrome de Stevens-Johnson*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgias, artralgias.

Raros: Lupus eritematoso inducido por fármacos*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración.

Muy frecuentes: Inflamación en la zona de inyección, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales.

Frecuentes: Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre.

Poco frecuentes: Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección, absceso en la zona de inyección, infecciones en la zona de inyección*, aumento de la sudoración*

Raros: Celulitis en la zona de inyección*

Efectos de clases

Acta No. 14 de 2014

Página 265 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La administración de interferones se ha asociado a anorexia, vértigo, ansiedad, arritmias, vasodilatación y palpitaciones, menorragia y metrorragia. Puede producirse un aumento de la formación de autoanticuerpos durante el tratamiento con interferón beta.

Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe hospitalizar a los pacientes para observación e instaurar el tratamiento de soporte adecuado.

Propiedades farmacológicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, Interferones, código ATC: L03AB07.

Los interferones (IFNs) son un grupo de glicoproteínas endógenas, dotadas de propiedades inmunomoduladoras, antivirales y antiproliferativas.

Rebif® NF (interferón beta-1a) comparte la misma secuencia de aminoácidos con el interferón beta humano endógeno. Se produce en células de mamífero (ovario de hámster chino), por lo que está glicosilado, como la proteína natural.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción preciso de interferón beta-1a en esclerosis múltiple es complejo y puede envolver la modulación de la expresión del antígeno MHC, inhibición en la diferenciación de los linfocitos activados, alteración en la producción de anticuerpos, reducción en el transporte de células en el SNC, aumento en citoquinas inmunomoduladoras y/o inhibición de citoquinas pro-inflamatorias.

Propiedades farmacodinámicas

Independientemente de la ruta de dosificación, se asocian cambios farmacodinámicos pronunciados con la administración de Rebif® NF. Luego de una única dosis, la actividad intracelular y sérica de la 2'5'OAS sintetasa, y las concentraciones séricas de microglobulina beta-2 y de neopterin aumentan en 24 horas, y comienzan a descender en 2 días. Administraciones de forma intramuscular y subcutánea producen respuestas superponibles.

Marcadores de la respuesta biológica (por ejemplo, la actividad de 2'5'OAS, neopterin y microglobulina beta-2) son inducidos por interferon beta-1a luego de dosis subcutáneas administradas a sujetos voluntarios y a pacientes con esclerosis múltiple.

Para neopterinina microglobulina beta-2 y 2'5'OAS sintetasa, los picos de máxima concentración luego de una única dosis subcutánea fueron a las 24 y 48 horas, para MX1 12 horas y a las 24 horas para la expresión de genes de OAS1 y OAS2. Se observaron picos de altura y tiempo similar para la mayoría de estos marcadores después de la primera y sexta administración.

Eficacia

Episodio clínico único sugestivo de esclerosis múltiple

Se realizó un ensayo clínico controlado de 2 años de duración con Rebif® NF en pacientes con un único episodio clínico sugestivo de desmielinización debido a esclerosis múltiple. Los pacientes inscritos en el ensayo tenían al menos dos lesiones clínicamente silentes en el escáner mediante RM ponderada en T2, con un tamaño de al menos 3 mm, de las cuales al menos una es ovoidea o periventricular o infratentorial.

Era necesario excluir cualquier enfermedad distinta de la esclerosis múltiple que pudiera explicar mejor los signos y síntomas del paciente.

Se aleatorizó a los pacientes, según un protocolo de doble ciego, recibiendo Rebif® NF 44 microgramos tres veces por semana, Rebif® NF 44 microgramos una vez a la semana o placebo. En caso de producirse un segundo episodio clínico desmielinizante que confirmase la existencia de una esclerosis múltiple definitiva, se cambiaba a los pacientes a la posología recomendada de Rebif® NF 44 microgramos tres veces por semana según un protocolo de tratamiento abierto, al tiempo que se mantenía el enmascaramiento con respecto a la aleatorización inicial. Los resultados de eficacia de

Rebif® NF 44 microgramos administrados tres veces por semana en comparación con el placebo en este estudio son los siguientes:

Estadísticas paramétricas	Tratamiento		Comparación entre tratamientos Rebif® NF 44 µg 3/s frente a placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif® NF 44 µg 3/s* (n=171)	Reducción del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos logarítmicos
Conversión según McDonald (2005)					
Número de episodios	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%			
Conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida					

Estadísticas paramétricas	Tratamiento		Comparación entre tratamientos Rebif® NF 44 µg 3/s frente a placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif® NF 44 µg (n=171) 3/s*	Reducción del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos logarítmicos
Número de episodios	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
Media de lesiones activas únicas combinadas por sujeto y resonancia durante el periodo doble ciego					
Media de mínimos cuadrados (Error estándar)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]	<0,001
* 3/s: tres veces por semana					

Por el momento, no existe una definición bien establecida de paciente de alto riesgo, aunque un enfoque más conservador es aceptar al menos nueve lesiones hiperintensas en T₂ en la resonancia inicial y al menos una nueva lesión en T₂ o una nueva lesión captante de Gd en una resonancia de seguimiento realizada al menos 1 mes después del inicial. En cualquier caso, el tratamiento sólo debe considerarse en los pacientes clasificados como de alto riesgo.

Esclerosis múltiple remitente-recurrente

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rebif® NF en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, a dosis comprendidas entre 11 y 44 microgramos (3-12 millones de UI), administradas por vía subcutánea, tres veces por semana. Se ha demostrado que, a la dosis autorizada, Rebif® NF 44 microgramos disminuye la incidencia (aproximadamente un 30% en 2 años) y la gravedad de los brotes clínicos en pacientes con al menos 2 brotes en los dos años previos y con una escala de discapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS) de 0–5,0 al inicio. La proporción de pacientes con progresión de la incapacidad, definida por un incremento de al menos un punto en la EDSS, confirmado tres meses más tarde, se redujo desde el 39% (placebo) hasta el 30% (Rebif® NF 22 microgramos) y 27% (Rebif® NF 44 microgramos). A lo largo de 4 años, la reducción en la tasa media de brotes fue del 22% en los pacientes tratados con Rebif® NF 22 microgramos y del 29% en los pacientes tratados con Rebif® NF 44 microgramos, en comparación con un grupo de pacientes tratados con placebo durante 2 años y posteriormente con Rebif® NF 22 ó Rebif® NF 44 microgramos durante otros 2 años.

Esclerosis múltiple secundaria progresiva

Acta No. 14 de 2014

Página 268 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En un estudio a 3 años en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EDSS 3–6,5) con evidencia de progresión clínica en los dos años previos y sin brotes en las 8 semanas anteriores, Rebif® NF no tuvo efecto significativo sobre la progresión de la incapacidad, pero redujo la tasa de brotes un 30% aproximadamente. Al dividir la población de pacientes en 2 subgrupos (según hubieran presentado brotes o no en los 2 años previos a la entrada en el estudio), no se observó efecto sobre la incapacidad en los pacientes sin brotes; sin embargo, en aquéllos que habían tenido brotes, la proporción de pacientes con progresión de la incapacidad al final del estudio se redujo desde un 70% (placebo) hasta un 57% (Rebif® NF 22 microgramos y 44 microgramos combinados). Estos resultados obtenidos en un subgrupo de pacientes a posteriori deben interpretarse con cautela.

Esclerosis múltiple primaria progresiva

Rebif® NF no se ha investigado todavía en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no debe utilizarse en estos pacientes.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración intravenosa en voluntarios sanos, el interferón beta-1a muestra un pronunciado descenso multi-exponencial, y los niveles séricos son proporcionales a la dosis. La semivida de distribución es del orden de minutos y la semivida de eliminación es de varias horas. Cuando se administra por vía subcutánea o intramuscular, los niveles séricos de interferón beta permanecen bajos, pero siguen siendo detectables hasta 12-24 horas post-inyección. La administración subcutánea o intramuscular de Rebif® NF produce una exposición equivalente al interferón beta.

Distribución

Luego de repetidas inyecciones subcutáneas de dosis de 22 y 44 microgramos de Rebif® NF, se observaron concentraciones máximas luego de 3-8 horas.

Eliminación

Luego de repetidas dosis subcutáneas en voluntarios sanos, los principales parámetros farmacocinéticos (AUC_{tau} y C_{max}) aumentaron proporcionalmente al aumento en la dosis de 22 microgramos a 44 microgramos. La vida media aparente estimada es de 50 a 60 horas, lo cual está en línea con la acumulación observada luego de múltiples dosis.

Metabolismo

El Interferón beta-1a se metaboliza y excreta principalmente por el hígado y los riñones.

- Inserto basado en la MDS 9.0 (inserto independiente para cada una de las Presentación comerciales Jeringas y Autoinyector

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

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias

- Inicio del tratamiento en el embarazo.
- Pacientes con historia de hipersensibilidad conocida al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Se debe informar a los pacientes de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de interferón beta, incluyendo los síntomas del síndrome pseudogripal. Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento, y disminuyen en frecuencia y gravedad con el tratamiento continuado.

Microangiopatía Trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, manifestada como púrpura trombótica trombocitopénico (TTP) o síndrome urémico hemolítico (HUS), incluyendo casos fatales. Se reportaron eventos a varios tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con Rebif® NF. Se recomienda el monitoreo de síntomas tempranos, como puede ser nueva aparición de hipertensión, insuficiencia renal y trombocitopenia. Se recomienda un rápido tratamiento de TTP/HUS y es recomendado la discontinuación del tratamiento con Rebif® NF.

Depresión e ideación suicida

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes que presentan trastornos depresivos previos o activos, en particular en aquellos con antecedentes de ideación suicida. Se sabe que existe una mayor frecuencia de depresión e ideación suicida en la población con esclerosis múltiple y en

asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Rebif® NF que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida.

Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Rebif® NF y tratarse de forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Rebif® NF.

Trastornos convulsivos

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes con historia previa de crisis epilépticas, en aquellos que reciben tratamiento con antiepilépticos, en especial si su epilepsia no está convenientemente controlada con antiepilépticos.

Cardiopatías

Los pacientes que presentan cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica al inicio del tratamiento con interferón beta-1a. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento con interferón beta-1a pueden alterar a los pacientes que presenten cardiopatías.

Necrosis en la zona de inyección

En pacientes que utilizan Rebif® NF se ha notificado necrosis en la zona de inyección. Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- utilicen una técnica de inyección aséptica.
- alternen las zonas de inyección cada vez que se inyecten.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de auto-administración por el propio paciente, especialmente si se han producido reacciones en el lugar de inyección.

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel, que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de Rebif® NF. Si los pacientes presentan múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento con Rebif® NF hasta que se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

Disfunción hepática

Acta No. 14 de 2014

Página 271 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En los ensayos clínicos con Rebif® NF, fue frecuente el aumento asintomático de las transaminasas hepáticas (especialmente la alanina aminotransferasa (ALT)) y el 1-3% de los pacientes presentaron elevación de dichas transaminasas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN).

En ausencia de síntomas clínicos, deben controlarse los niveles de ALT antes de iniciar el tratamiento, al cabo de 1, 3 y 6 meses de tratamiento y luego periódicamente. Si la ALT aumenta más de 5 veces el ULN, debe considerarse una reducción de la dosis de Rebif® NF, para volver a aumentarla gradualmente cuando se hayan normalizado los niveles enzimáticos. El tratamiento con Rebif® NF debe iniciarse con precaución en pacientes con historia de hepatopatía significativa, evidencia clínica de hepatopatía activa, abuso de alcohol o ALT sérica elevada (>2,5 veces el ULN).

El tratamiento con Rebif® NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática.

Rebif® NF, como los otros interferones beta, tiene cierto potencial para causar daño hepático grave, incluyendo insuficiencia hepática aguda. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

Alteraciones analíticas

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. La incidencia global de las mismas es ligeramente superior con Rebif® NF 44 que con Rebif® NF 22 microgramos.

Por tanto, además de las pruebas de laboratorio requeridas normalmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, tras el inicio del tratamiento con Rebif® NF y en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas y un recuento celular, fórmula leucocitaria y determinación de plaquetas a intervalos regulares (1, 3 y 6 meses) y luego periódicamente. Estas determinaciones deben ser más frecuentes cuando se inicie el tratamiento con Rebif® NF 44 microgramos.

Trastornos tiroideos

Los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar ocasionalmente alteraciones en la función tiroidea de nuevo diagnóstico o un empeoramiento de las ya existentes. Se recomienda practicar pruebas de función tiroidea en situación basal y, si son anormales, cada 6-12 meses tras el comienzo del

tratamiento. Si las pruebas basales son normales, no es necesario repetirlas de forma sistemática, pero deben realizarse si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea.

Insuficiencia renal o hepática grave y mielosupresión grave

Se deberá tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre interferón beta-1a en pacientes con insuficiencia renal y hepática graves y en pacientes con mielosupresión grave.

Anticuerpos neutralizantes

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes (NAb) frente al interferón beta-1a. La incidencia exacta de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que, después de 24 a 48 meses de tratamiento con Rebif® NF 22 microgramos, aproximadamente el 24 % y con Rebif® NF 44 microgramos, aproximadamente el 13-14 % de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterinina).

Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. La terapia con interferón deberá ser inmediatamente reconsiderada si se observa una mala evolución clínica asociada a la presencia de anticuerpos neutralizantes persistentes.

El empleo de diversos análisis para detectar los anticuerpos en suero y las diferentes definiciones de “anticuerpos positivos”, limitan la capacidad para comparar la antigenicidad entre distintos productos.

Otras formas de esclerosis múltiple

Se dispone de escasos datos de eficacia y seguridad en pacientes con esclerosis múltiple sin capacidad ambulatoria.

Rebif® NF no ha sido investigado aún en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no se debe utilizar en estos pacientes.

Alcohol bencílico

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 mL. No se debe administrar a bebés prematuros o neonatos. Puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en bebés y niños de hasta 3 años de edad.

Reacciones Adversas, Propiedades farmacológicas (Propiedades farmacodinámicas, Farmacocinéticas)

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La incidencia más alta de reacciones adversas asociadas a la terapia con Rebif® NF está relacionada con el síndrome pseudogripal. Los síntomas pseudogripales tienden a ser más acusados al inicio de la terapia y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado. Aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar el típico síndrome pseudogripal durante los primeros seis meses tras iniciar el tratamiento. Aproximadamente el 30% de los pacientes también presentarán reacciones en la zona de inyección, principalmente inflamación leve o eritema. También son frecuentes los incrementos asintomáticos de los parámetros analíticos de función hepática y los descensos de los leucocitos.

La mayoría de las reacciones adversas observadas con IFN-beta-1a suelen ser leves y reversibles, y responden bien a la disminución de la dosis. En caso de presentar efectos adversos graves o persistentes, la dosis de Rebif® NF puede disminuir o interrumpirse temporalmente, a juicio del facultativo.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas se han identificado en los ensayos clínicos y en los informes después de la comercialización (*un asterisco [*] indica reacciones adversas identificadas durante la vigilancia después de la comercialización*). Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada de aquí en adelante:

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 conocida	no
	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia.

Raras: Microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/Síndrome hemolítico urémico*, pancitopenia*

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones anafilácticas*

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Elevación asintomática de las transaminasas

Frecuentes: Elevaciones graves de las transaminasas

Poco frecuentes: Hepatitis con o sin ictericia*

Raras: Fallo hepático*, hepatitis autoinmune*

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, insomnio

Raras: Intento de suicidio*

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Convulsiones*

Frecuencia no conocida: Síntomas neurológicos transitorios (p. ej. Hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesquelética) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple*

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Trastornos vasculares oculares (p. ej., retinopatía, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana)*

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Fenómenos tromboembólicos*

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, vómitos, náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Prurito, erupción eritematosa, exantema maculopapular, alopecia*

Poco frecuentes: Urticaria*

Raros: Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme*, síndrome de Stevens-Johnson*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgias, artralgias.

Raros: Lupus eritematoso inducido por fármacos*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración.

Muy frecuentes: Inflamación en la zona de inyección, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales.

Frecuentes: Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre.

Poco frecuentes: Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección, absceso en la zona de inyección, infecciones en la zona de inyección*, aumento de la sudoración*

Raros: Celulitis en la zona de inyección*

Efectos de clases

La administración de interferones se ha asociado a anorexia, vértigo, ansiedad, arritmias, vasodilatación y palpitaciones, menorragia y metrorragia.

Puede producirse un aumento de la formación de autoanticuerpos durante el tratamiento con interferón beta.

Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe hospitalizar a los pacientes para observación e instaurar el tratamiento de soporte adecuado.

Propiedades farmacológicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, Interferones, código ATC: L03AB07.

Los interferones (IFNs) son un grupo de glicoproteínas endógenas, dotadas de propiedades inmunomoduladoras, antivirales y antiproliferativas.

Rebif® NF (interferón beta-1a) comparte la misma secuencia de aminoácidos con el interferón beta humano endógeno. Se produce en células de mamífero (ovario de hámster chino), por lo que está glicosilado, como la proteína natural.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción preciso de interferón beta-1a en esclerosis múltiple es complejo y puede envolver la modulación de la expresión del antígeno MHC, inhibición en la diferenciación de los linfocitos activados, alteración en la producción de anticuerpos, reducción en el transporte de células en el SNC, aumento en citoquinas inmunomoduladoras y/o inhibición de citoquinas pro-inflamatorias.

Propiedades farmacodinámicas

Independientemente de la ruta de dosificación, se asocian cambios farmacodinámicos pronunciados con la administración de Rebif® NF. Luego de una única dosis, la actividad intracelular y sérica de la 2'5'OAS sintetasa, y las concentraciones séricas de microglobulina beta-2 y de neopterina aumentan en 24 horas, y comienzan a descender en 2 días. Administraciones de forma intramuscular y subcutánea producen respuestas superponibles.

Marcadores de la respuesta biológica (por ejemplo, la actividad de 2'5'OAS, neopterina y microglobulina beta-2) son inducidos por interferon beta-1a luego de dosis subcutáneas administradas a sujetos voluntarios y a pacientes con esclerosis múltiple. Para neopterina microglobulina beta-2 y 2'5'OAS sintetasa, los picos de máxima concentración luego de una única dosis subcutánea fueron a las 24 y 48 horas, para MX1 12 horas y a las 24 horas para la expresión de genes de OAS1 y OAS2. Se observaron picos de altura y tiempo similar para la mayoría de estos marcadores después de la primera y sexta administración.

Eficacia

Episodio clínico único sugestivo de esclerosis múltiple

Se realizó un ensayo clínico controlado de 2 años de duración con Rebif® NF en pacientes con un único episodio clínico sugestivo de desmielinización debido a esclerosis múltiple. Los pacientes inscritos en el ensayo tenían al menos dos lesiones clínicamente silentes en el escáner mediante RM ponderada en T2, con un tamaño de al menos 3 mm, de las cuales al menos una es ovoidea o periventricular o infratentorial.

Era necesario excluir cualquier enfermedad distinta de la esclerosis múltiple que pudiera explicar mejor los signos y síntomas del paciente.

Se aleatorizó a los pacientes, según un protocolo de doble ciego, recibiendo Rebif® NF 44 microgramos tres veces por semana, Rebif® NF 44 microgramos una vez a la semana o placebo. En caso de producirse un segundo episodio clínico desmielinizante que confirmase la existencia de una esclerosis múltiple definitiva, se cambiaba a los pacientes a la posología recomendada de Rebif® NF 44 microgramos tres veces por semana según un protocolo de tratamiento abierto, al tiempo que se mantenía el enmascaramiento con respecto a la aleatorización inicial. Los resultados de eficacia de

Rebif® NF 44 microgramos administrados tres veces por semana en comparación con el placebo en este estudio son los siguientes:

Estadísticas paramétricas	Tratamiento		Comparación entre tratamientos Rebif® NF 44 µg 3/s frente a placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif® NF 44 µg 3/s* (n=171)	Reducción del riesgo	Razón de riesgos proporcionales de Cox [IC 95%]	Valor de p, rangos logarítmicos
Conversión según McDonald (2005)					
Número de episodios	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%			
Conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida					
Número de episodios	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Estimación de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
Media de lesiones activas únicas combinadas por sujeto y resonancia durante el periodo doble ciego					
Media de mínimos cuadrados (Error estándar)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]	<0,001
* 3/s: tres veces por semana					

Por el momento, no existe una definición bien establecida de paciente de alto riesgo, aunque un enfoque más conservador es aceptar al menos nueve lesiones hiperintensas en T₂ en la resonancia inicial y al menos una nueva lesión en T₂ o una nueva lesión captante de Gd en una resonancia de seguimiento realizada al

menos 1 mes después del inicial. En cualquier caso, el tratamiento sólo debe considerarse en los pacientes clasificados como de alto riesgo.

Esclerosis múltiple remitente-recurrente

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rebif® NF en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, a dosis comprendidas entre 11 y 44 microgramos (3-12 millones de UI), administradas por vía subcutánea, tres veces por semana. Se ha demostrado que, a la dosis autorizada, Rebif® NF 44 microgramos disminuye la incidencia (aproximadamente un 30% en 2 años) y la gravedad de los brotes clínicos en pacientes con al menos 2 brotes en los dos años previos y con una escala de discapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS) de 0–5,0 al inicio. La proporción de pacientes con progresión de la incapacidad, definida por un incremento de al menos un punto en la EDSS, confirmado tres meses más tarde, se redujo desde el 39% (placebo) hasta el 30% (Rebif® NF 22 microgramos) y 27% (Rebif® NF 44 microgramos). A lo largo de 4 años, la reducción en la tasa media de brotes fue del 22% en los pacientes tratados con Rebif® NF 22 microgramos y del 29% en los pacientes tratados con Rebif® NF 44 microgramos, en comparación con un grupo de pacientes tratados con placebo durante 2 años y posteriormente con Rebif® NF 22 ó Rebif® NF 44 microgramos durante otros 2 años.

Esclerosis múltiple secundaria progresiva

En un estudio a 3 años en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EDSS 3–6,5) con evidencia de progresión clínica en los dos años previos y sin brotes en las 8 semanas anteriores, Rebif® NF no tuvo efecto significativo sobre la progresión de la incapacidad, pero redujo la tasa de brotes un 30% aproximadamente. Al dividir la población de pacientes en 2 subgrupos (según hubieran presentado brotes o no en los 2 años previos a la entrada en el estudio), no se observó efecto sobre la incapacidad en los pacientes sin brotes; sin embargo, en aquéllos que habían tenido brotes, la proporción de pacientes con progresión de la incapacidad al final del estudio se redujo desde un 70% (placebo) hasta un 57% (Rebif® NF 22 microgramos y 44 microgramos combinados). Estos resultados obtenidos en un subgrupo de pacientes a posteriori deben interpretarse con cautela.

Esclerosis múltiple primaria progresiva

Rebif® NF no se ha investigado todavía en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no debe utilizarse en estos pacientes.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración intravenosa en voluntarios sanos, el interferón beta-1a muestra un pronunciado descenso multi-exponencial, y los niveles séricos son proporcionales a la dosis. La semivida de distribución es del orden de minutos y la semivida de eliminación es de varias horas. Cuando se administra por vía subcutánea o intramuscular, los niveles séricos de interferón beta permanecen bajos, pero siguen siendo detectables hasta 12-24 horas post-inyección. La administración subcutánea o intramuscular de Rebif® NF produce una exposición equivalente al interferón beta.

Distribución

Luego de repetidas inyecciones subcutáneas de dosis de 22 y 44 microgramos de Rebif® NF, se observaron concentraciones máximas luego de 3-8 horas.

Eliminación

Luego de repetidas dosis subcutáneas en voluntarios sanos, los principales parámetros farmacocinéticos (AUC_{tau} y C_{max}) aumentaron proporcionalmente al aumento en la dosis de 22 microgramos a 44 microgramos. La vida media aparente estimada es de 50 a 60 horas, lo cual está en línea con la acumulación observada luego de múltiples dosis.

Metabolismo

El Interferón beta-1a se metaboliza y excreta principalmente por el hígado y los riñones.

La Sala recomienda aprobar el Inserto basado en la MDS 9.0 (inserto independiente para cada una de las presentaciones comerciales, jeringa y autoinyector).

3.4.6. STOCRIN® 600 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19934317
Radicado : 2014058970
Fecha : 2014/05/19
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 600 mg de efavirenz.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 14 de 2014

Página 280 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Tratamiento combinado antiviral de adultos, adolescentes y niños infectados con eL VIH-1

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de sus componentes. no deberá ser administrado concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida o bepridil porque la competencia por la CYP3A4 del efavirenz podría resultar en inhibición del metabolismo de estos fármacos, y crear el potencial de eventos adversos serios y/o amenazantes para la vida (ej. arritmias cardiacas, sedación prolongada o depresión respiratoria). Stocrin® no debe ser administrado concomitantemente con voriconazol, porque el efavirenz disminuye significativamente la concentración plasmática del voriconazol mientras que el voriconazol también incrementa significativamente la concentración plasmática del efavirenz.

No debe ser utilizado como único agente para tratar el VIH o agregado como un único agente a un régimen que esté fallando. La terapia deberá ser siempre iniciada en combinación con uno o más agentes antiretrovirales a los cuales el paciente no ha sido expuesto previamente.

La elección de nuevos agentes antiretrovirales para ser usados en combinación con Stocrin® deberá tomar en potencial para resistencia cruzada viral. Virus resistentes emergen rápidamente cuando Stocrin® es administrado como monoterapia. Debe evitarse el embarazo en mujeres que usan Stocrin®.

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

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de sus componentes. Stocrin® no debe ser administrado concomitantemente con Voriconazol, porque el efavirenz disminuye significativamente la concentración plasmática de Voriconazol, mientras que el Voriconazol también incrementa significativamente la concentración plasmática del Efavirenz.

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): Los pacientes en tratamiento con efavirenz no deben utilizar concomitantemente productos que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) ya que se puede esperar que esto resulte en concentraciones reducidas en plasma de efavirenz. Este efecto es debido a una

inducción del CYP3A4 y puede resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

No debe ser utilizado como único agente para tratar el VIH o agregado como único agente a un régimen de tratamiento que esté fallando.

Debe evitarse el embarazo en mujeres en tratamiento con efavirenz.

- Inserto versión 112013 e información para prescribir versión 112013

-Aprobación de artes de caja y etiqueta

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir las nuevas Contraindicaciones propuestas para el producto de la referencia. Sin embargo, considera que se deben conservar en las Contraindicaciones y Advertencias lo siguiente:

“No deberá ser administrado concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida o bepridil porque la competencia por la CYP3A4 del efavirenz podría resultar en inhibición del metabolismo de estos fármacos, y crear el potencial de eventos adversos serios y/o amenazantes para la vida (ej. Arritmias cardiacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).”

La Sala considera que el interesado que se debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto y reenviar el documento para su evaluación.

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

3.4.7. YODURO DE SODIO I-131 CÁPSULAS

Expediente : 19900152
Radicado : 2014057450
Fecha : 2014/05/15
Interesado : Mallinckrodt INC

Composición: Cada cápsula contiene yoduro de sodio I-131 (la cantidad es de 0,75 a 100 mCi) 0.75 mCi

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 14 de 2014

Página 282 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones:

- El yoduro sódico puede administrarse como dosis de rastreo para estudiar la cinética del radioyodo. Puede utilizarse una estimación de la captación tiroidea y de la vida media efectiva obtenida con una cantidad de marcador para calcular la actividad requerida en la terapia con radioyodo.

En el tratamiento del carcinoma tiroideo se utiliza yoduro sódico para identificar la tiroides residual y las metástasis (después de la ablación), puede realizarse la exploración tiroidea con I 131 para dolencias benignas, pero solo en caso de que no se disponga de productos radiofarmacéuticos con dosimetrías más favorables como I 123 o tc 99m.

Indicaciones terapéuticas: la terapia tiroidea con radioyodo esta indicada para: tratamiento de la enfermedad de graves, bocio multinodular toxico o nódulos autónomos.

Tratamiento de carcinoma tiroideo papilar y folicular, incluida la enfermedad metastasica. La terapia con yoduro sodico (I 131) suele combinarse con la intervención quirúrgica y con medicaciones antitiroideas.

- para concentraciones menores de 5 mCi: diagnóstico.
- para concentraciones entre 10-30 mCi: tratamiento de hipertiroidismo.
- para concentraciones entre 50 mCi- 300 mCi: tratamiento de cáncer de tiroides.

Contraindicaciones:

Embarazo.

La exploracion tiroidea excepto en el seguimiento de enfermedades malignas o cuando no se disponga de I 123 o tc99m.

El I-131 por vía oral está contraindicado en pacientes con disfagia, estrechamiento esofágico, gastritis activa, erosiones gástricas y ulcera péptica.

Esta especialidad radiofarmacéutica solo puede ser recibida, utilizada y administrada por personas autorizadas en el marco clínico designado. Su recepción, almacenamiento, uso, transferencia o eliminación están sujetos a las normas y/o licencia apropiadas de la organización oficial competente local.

Los productos radiofarmacéuticos deben ser preparados por el usuario de forma que se satisfagan tanto los requisitos radiológicos como los farmacéuticos.

Es probable que este preparado produzca una dosis de radiación relativamente alta en la mayoría de los pacientes.

La administración de dosis elevadas de radioiodo puede suponer un riesgo ambiental importante y concierne la familia inmediata de las personas sometidas a tratamiento o al público en general, dependiendo del nivel de actividad administrado. Deben tomarse las precauciones adecuadas en relación con la actividad eliminada por los pacientes a fin de evitar las contaminaciones.

El I 131 no ha sido utilizado para estudios diagnosticados en niños menores de 10 años, y su administración a niños mayores de 10 años y adolescentes no es adecuada, a no ser que existan circunstancias excepcionales, debido a que la exposición radiactiva es significativamente mayor que en los adultos.

No existen pruebas de aumento de incidencia de neoplasias malignas (cáncer, leucemia o mutaciones) en el hombre, con pacientes tratados con yoduro (^{131}I) de sodio para fines diagnósticos.

Sin embargo, en el tratamiento de niños mayores de 10 años y jóvenes debe tenerse en cuenta la mayor sensibilidad del tejido infantil y la mayor esperanza de vida de esos pacientes. Debe compararse también el riesgo con el de otros tratamientos posibles.

En el tratamiento de la enfermedad tiroidea maligna se ha comunicado una mayor incidencia de cáncer de vejiga en un estudio con pacientes que recibieron más de 3.700 mbq de I 131. En otro estudio se ha comunicado un ligero exceso de leucemia en pacientes que recibieron dosis muy elevadas. Por lo tanto, no es aconsejable una actividad acumulada total superior a 26.000 mbq.

Para evitar la sialadenitis que puede complicar la administración de dosis elevadas de Radioiodo, puede aconsejarse al paciente que tome dulces o bebidas que contengan ácido cítrico para estimular la secreción de saliva.

Embarazo y lactancia:

Las soluciones y las capsulas de yoduro ^{131}I de sodio no deben ser administradas a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Instrucciones para el uso/manipulación

Se tomarán las precauciones normales relativas a esterilidad y protección radiológica. Antes de utilizarlo, se verificarán el embalaje, el pH, la radiactividad y el espectrograma.

Nunca debe abrirse el vial y debe mantenerse dentro de su revestimiento de plomo. Las soluciones de yoduro sódico ^{131}I deben manipularse estrictamente bajo una vitrina con ventilación y el personal que maneje estas soluciones debe ser sometido a un control radiotóxico de orina.

La administración de productos farmacéuticos radioactivos crea riesgos para otras personas por la radiación externa o la contaminación por vertidos de orina, vómitos etc., por lo tanto, deben tomarse las debidas precauciones de protección radiológica de acuerdo con la normativa nacional.

Los residuos radioactivos deben eliminarse de acuerdo con la normativa nacional e internacional pertinente.

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

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Embarazo.

La exploración tiroidea excepto en el seguimiento de enfermedades malignas o cuando no se disponga de I 123 o tc99m el I-131 por vía oral está contraindicado en pacientes con disfagia, estrechamiento esofágico, gastritis activa, erosiones gástricas y úlcera péptica.

Esta especialidad radiofarmacéutica solo puede ser recibida, utilizada y administrada por personas autorizadas en el marco clínico designado. Su recepción, almacenamiento, uso, transferencia o eliminación están sujetos a las normas y/o licencia apropiadas de la organización oficial competente local.

Los productos radiofarmacéuticos deben ser preparados por el usuario de forma que se satisfagan tanto los requisitos radiológicos como los farmacéuticos. Es probable que éste preparado produzca una dosis de radiación relativamente alta en la mayoría de los pacientes. La administración de dosis elevadas de radioiodo puede suponer un riesgo ambiental importante y concierne la familia inmediata de las personas sometidas a tratamiento o al público en general, dependiendo del nivel de actividad administrado.

Deben tomarse las precauciones adecuadas en relación con la actividad eliminada por los pacientes a fin de evitar las contaminaciones. El I 131 no ha sido utilizado para estudios diagnosticados en niños menores de 10 años, y su administración a niños mayores de 10 años y adolescentes no es adecuada, a no ser que existan circunstancias excepcionales, debido a que la exposición radiactiva es significativamente mayor que en los adultos.

Acta No. 14 de 2014

Página 285 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

No existen pruebas de aumento de incidencia de neoplasias malignas (cáncer, leucemia o mutaciones) en el hombre, con pacientes tratados con Yoduro de sodio para fines diagnósticos. Sin embargo, en el tratamiento de niños mayores de 10 años y jóvenes debe tenerse en cuenta la mayor sensibilidad del tejido infantil y la mayor esperanza de vida de esos pacientes. Debe compararse también el riesgo con el de otros tratamientos posibles.

En el tratamiento de la enfermedad tiroidea maligna se ha comunicado una mayor incidencia de cáncer de vejiga en un estudio con pacientes que recibieron más de 3.700 mbq de I 131. En otro estudio se ha comunicado un ligero exceso de leucemia en pacientes que recibieron dosis muy elevadas. Por lo tanto, no es aconsejable una actividad acumulada total superior a 26.000 mbq para evitar la sialadenitis que puede complicar la administración de dosis elevadas de radioyodo, puede aconsejarse al paciente que tome dulces o bebidas que contengan ácido cítrico para estimular la secreción de saliva.

Embarazo:

Las soluciones y las capsulas de Yoduro 131 I de sodio no deben ser administradas a mujeres embarazadas o en sospecha de embarazo. Al planificar la terapia con yoduro de sodio I-131 en mujeres en edad fértil, se deben descartar siempre los indicios de un posible embarazo. El paso transplacentario del Yoduro de Sodio I-131 puede causar hipotiroidismo severo y posiblemente irreversible en los recién nacidos.

Contracepción

las mujeres que hayan recibido Yoduro de Sodio I-131 deben ser advertidas de no quedar embarazadas durante al menos 6 meses después de la administración.

Lactancia

El Yoduro de Sodio I-131 se excreta en la leche materna durante la lactancia. Si el Yoduro de Sodio I-131 es administrado durante el período post-parto, el amamantamiento por parte de la madre lactante debe ser se discontinuado.

Uso en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal la administración terapéutica de Yoduro de Sodio I-131 a los pacientes con deterioro clínicamente significativo de la función renal requiere especial precaución.

Sobredosis:

Acta No. 14 de 2014

Página 286 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En caso de sospecha de una sobredosis con Yoduro de Sodio I-131, se recomienda el bloqueo de la glándula tiroides (por ejemplo, mediante la administración de yoduro de potasio o perclorato) inmediatamente después de la sobreexposición sospechada con el fin de reducir la exposición de la glándula tiroides a la radiación.

Instrucciones para el uso/manipulación se tomarán las precauciones normales relativas a esterilidad y protección radiológica. Antes de utilizarlo, se verificarán el embalaje, el pH, la radiactividad y el espectrograma. Nunca debe abrirse el vial y debe mantenerse dentro de su revestimiento de plomo. Las soluciones de yoduro sódico ¹³¹I deben manipularse estrictamente bajo una vitrina con ventilación y el personal que maneje estas soluciones debe ser sometido a un control radio toxicológico de orina. La administración de productos farmacéuticos radioactivos crea riesgos para otras personas por la radiación externa o la contaminación por vertidos de orina, vómitos etc., por lo tanto, deben tomarse las debidas precauciones de protección radiológica de acuerdo con la normativa nacional. Los residuos radioactivos deben eliminarse de acuerdo con la normativa nacional e internacional pertinente.

Modificación de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con dosis de Yoduro de Sodio I-131 utilizadas en el tratamiento de la enfermedad benigna, como el Hipertiroidismo:

- Trastornos Gastrointestinales: Sialadenitis
- Trastornos cardíacos: dolor en el pecho y taquicardia
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Iododerma, picazón en la piel, erupción cutánea y urticaria
- Trastornos endocrinos: hipotiroidismo, hipertiroidismo, crisis tirotóxica, hipoparatiroidismo.
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración, inflamación local

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con dosis de Yoduro de sodio I- 131 utilizadas en el tratamiento de la enfermedad maligna:

- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático incluyendo muertes, enfermedad por radiación, depresión de la médula ósea, anemia, leucopenia, trombocitopenia y discrasia sanguínea, Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo leucemia y cánceres sólidos; quistes y pólipos)
- Trastornos oculares: la disfunción de la glándula lagrimal
- Trastornos gastrointestinales: Disfunción de las glándulas salivales, náuseas, vómito.

Acta No. 14 de 2014

Página 287 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

-Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Anormalidades cromosómicas e hipotiroidismo congénito.

Las reacciones adversas que se producen después del tratamiento de la enfermedad benigna también pueden ocurrir después del tratamiento para la enfermedad maligna.

Sensibilidad, dolor al tragar, dolor de garganta y tos se han reportado por lo general en torno al tercer día después de la administración del Yoduro de sodio I- 131.

-Inserto Versión No A45210 R01/2014

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

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Embarazo.

La exploración tiroidea excepto en el seguimiento de enfermedades malignas o cuando no se disponga de I-123 o tc99m.

El I-131 por vía oral está contraindicado en pacientes con disfagia, estrechamiento esofágico, gastritis activa, erosiones gástricas y ulcera péptica.

Esta especialidad radiofarmacéutica solo puede ser recibida, utilizada y administrada por personas autorizadas en el marco clínico designado. Su recepción, almacenamiento, uso, transferencia o eliminación están sujetos a las normas y/o licencia apropiadas de la organización oficial competente local.

Los productos radiofarmacéuticos deben ser preparados por el usuario de forma que se satisfagan tanto los requisitos radiológicos como los farmacéuticos. Es probable que éste preparado produzca una dosis de radiación relativamente alta en la mayoría de los pacientes. La administración de dosis elevadas de radioiodo puede suponer un riesgo ambiental importante y concierne la familia inmediata de las personas sometidas a tratamiento o al público en general, dependiendo del nivel de actividad administrado.

Deben tomarse las precauciones adecuadas en relación con la actividad eliminada por los pacientes a fin de evitar las contaminaciones. El I-131 no ha sido utilizado para estudios diagnosticados en niños menores de 10 años, y su administración a niños mayores de 10 años y adolescentes no es adecuada, a no ser que existan circunstancias excepcionales, debido a que la exposición radiactiva es significativamente mayor que en los adultos.

No existen pruebas de aumento de incidencia de neoplasias malignas (cáncer, leucemia o mutaciones) en el hombre, con pacientes tratados con Yoduro de sodio para fines diagnósticos. Sin embargo, en el tratamiento de niños mayores de 10 años y jóvenes debe tenerse en cuenta la mayor sensibilidad del tejido infantil y la mayor esperanza de vida de esos pacientes. Debe compararse también el riesgo con el de otros tratamientos posibles.

En el tratamiento de la enfermedad tiroidea maligna se ha comunicado una mayor incidencia de cáncer de vejiga en un estudio con pacientes que recibieron más de 3.700 mbq de I-131. En otro estudio se ha comunicado un ligero exceso de leucemia en pacientes que recibieron dosis muy elevadas. Por lo tanto, no es aconsejable una actividad acumulada total superior a 26.000 mbq para evitar la sialadenitis que puede complicar la administración de dosis elevadas de radioyodo, puede aconsejarse al paciente que tome dulces o bebidas que contengan ácido cítrico para estimular la secreción de saliva.

Embarazo:

Las soluciones y las cápsulas de Yoduro de sodio I-131 no deben ser administradas a mujeres embarazadas o en sospecha de embarazo. Al planificar la terapia con yoduro de sodio I-131 en mujeres en edad fértil, se deben descartar siempre los indicios de un posible embarazo. El paso transplacentario del Yoduro de Sodio I-131 puede causar hipotiroidismo severo y posiblemente irreversible en los recién nacidos.

Contracepción

las mujeres que hayan recibido Yoduro de Sodio I-131 deben ser advertidas de no quedar embarazadas durante al menos 6 meses después de la administración.

Lactancia

El Yoduro de Sodio I-131 se excreta en la leche materna durante la lactancia. Si el Yoduro de Sodio I-131 es administrado durante el período post-parto, el amamantamiento por parte de la madre lactante debe ser se discontinuado.

Uso en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal la administración terapéutica de Yoduro de Sodio I-131 a los pacientes con deterioro clínicamente significativo de la función renal requiere especial precaución.

Sobredosis:

En caso de sospecha de una sobredosis con Yoduro de Sodio I-131, se recomienda el bloqueo de la glándula tiroides (por ejemplo, mediante la administración de yoduro de potasio o perclorato) inmediatamente después de la sobreexposición sospechada con el fin de reducir la exposición de la glándula tiroides la radiación.

Instrucciones para el uso/manipulación

Se tomarán las precauciones normales relativas a esterilidad y protección radiológica. Antes de utilizarlo, se verificarán el embalaje, el pH, la radiactividad y el espectrograma. Nunca debe abrirse el vial y debe mantenerse dentro de su revestimiento de plomo. Las soluciones de yoduro sódico I-131 deben manipularse estrictamente bajo una vitrina con ventilación y el personal que maneje éstas soluciones debe ser sometido a un control radio toxicológico de orina. La administración de productos farmacéuticos radioactivos crea riesgos para otras personas por la radiación externa o la contaminación por vertidos de orina, vómitos etc., por lo tanto, deben tomarse las debidas precauciones de protección radiológica de acuerdo con la normativa nacional. Los residuos radioactivos deben eliminarse de acuerdo con la normativa nacional e internacional pertinente.

Modificación de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con dosis de Yoduro de Sodio I-131 utilizadas en el tratamiento de la enfermedad benigna, como el Hipertiroidismo:

- **Trastornos Gastrointestinales: Sialadenitis**
- **Trastornos cardíacos: dolor en el pecho y taquicardia**
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Iododerma, picazón en la piel, erupción cutánea y urticaria**
- **Trastornos endocrinos: hipotiroidismo, hipertiroidismo, crisis tirotóxica, hipoparatiroidismo.**
- **Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración, inflamación local**

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con dosis de Yoduro de sodio I-131 utilizadas en el tratamiento de la enfermedad maligna:

- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático incluyendo muertes, enfermedad por radiación, depresión de la médula ósea, anemia, leucopenia, trombocitopenia y discrasia sanguínea, Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo leucemia y cánceres sólidos; quistes y pólipos)
- Trastornos oculares: la disfunción de la glándula lagrimal.
- Trastornos gastrointestinales: Disfunción de las glándulas salivales, náuseas, vómito.
- Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Anormalidades cromosómicas e hipotiroidismo congénito.

Las reacciones adversas que se producen después del tratamiento de la enfermedad benigna también pueden ocurrir después del tratamiento para la enfermedad maligna.

Sensibilidad, dolor al tragar, dolor de garganta y tos se han reportado por lo general en torno al tercer día después de la administración del Yoduro de sodio I-131.

Asimismo, la Sala recomienda aprobar el Inserto Versión No A45210 R01/2014, para el producto de la referencia.

3.4.8. KALETRA® SOLUCION ORAL KALETRA® 100/25 TABLETAS KALETRA® 200/50 TABLETAS

Expediente : 19911481/19994092/19967068
Radicado : 2014054308/2014054305
Fecha : 2014/05/08
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada 1 mL de solución oral contiene lopinavir 80 mg y ritonavir 20 mg
Cada tableta recubierta contiene lopinavir 100 mg y ritonavir 25 mg

Acta No. 14 de 2014

Página 291 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Solución oral, Tableta recubierta

Indicaciones

Kaletra® solución oral: Tratamiento de la infección por V.I.H.

Kaletra® 100/25 tabletas: Tratamiento de la infección por V.I.H. en pacientes pediátricos en combinación con otros agentes antirretrovirales

Kaletra® 200/50 tabletas: En combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1.

Contraindicaciones: El lopinavir/ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En pacientes con insuficiencia hepática.

el lopinavir/ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma CYP3A y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida: alfuzosina HCl, ácido fusídico, astemizol, terfenadina, blonanserina, midazolam, triazolam, cisaprida, hierba de san juan, lovastatina, simvastatina, salmeterol, pimozida, sildenafil solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

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

-Modificación en contraindicaciones precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

El lopinavir/ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En pacientes con insuficiencia hepática.

El lopinavir/ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma CYP3A y para los

cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida: Alfuzosina HCl, ácido fusídico, astemizol, terfenadina, blonanserina, midazolam, triazolam, Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina, cisaprida, hierba de san Juan, lovastatina, simvastatina, salmeterol, pimizida, sildenafil solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Advertencias y precauciones

Interacciones del medicamento

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

Agentes antimicobacterianos

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampicina, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

Antipsicóticos

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra lopinavir/ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

Corticosteroides

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, como budesonida, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado lopinavir/ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal.

Inhibidores de la PDE-5

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir. En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

Productos herbales

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

Tipranavir

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima (C_{\min}) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

Toxicidad en recién nacidos prematuros

Una dosis segura y eficaz de lopinavir/ritonavir solución oral en la población de recién nacidos prematuros no ha sido establecida. Lopinavir/ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (42,4% v / v) y propilenglicol (15,3% w / v). Lopinavir/ritonavir solución oral no debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el período postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo de propilenglicol, que puede llevar a concentraciones elevadas. Los recién nacidos prematuros pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y el potencial de efectos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de los excipientes. Los infantes deben ser vigilados de cerca por el aumento de la osmolaridad sérica y la creatinina sérica y la toxicidad relacionada con lopinavir/ritonavir solución oral, incluyendo: hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG, y hemólisis.

Casos postcomercialización de toxicidad cardíaca que amenazan la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que puede conducir a la muerte han sido reportados, sobre todo en los recién nacidos prematuros que recibieron lopinavir/ritonavir solución oral.

Diabetes mellitus-hiperglucemia

Durante la vigilancia postmercado se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que descontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son

un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

Insuficiencia hepática

El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida.

Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

Resistencia - resistencia cruzada

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el Lopinavir/Ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

Hemofilia

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el factor VIII.

En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Prolongación del intervalo PR

El Lopinavir/Ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo PR en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

Redistribución de la grasa

Se ha observado redistribución/acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), deterioro gradual periférico, deterioro gradual facial, agrandamiento de las mamas y “aparición cushingoide”, en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos son desconocidos actualmente. No se ha establecido una relación causal.

Elevación de los lípidos

El tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii pneumonia* o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Uso pediátrico

No se han establecido los perfiles farmacocinéticos ni de seguridad de Lopinavir/Ritonavir en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad. En pacientes infectados por el VIH de 6 meses a 12 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante un estudio clínico fue similar al de los pacientes adultos. La evaluación en estudios clínicos de la actividad antiviral de Lopinavir/Ritonavir en pacientes pediátricos está en curso. No se ha evaluado en pacientes pediátricos la administración de una vez al día de Lopinavir/Ritonavir.

- Inseto Versión: CCDS03080214, Febrero 2014

- Información para Prescribir versión: CCDS03080214, Febrero 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas Contraindicaciones:

El lopinavir/ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En pacientes con insuficiencia hepática.

El lopinavir/ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma CYP3A y

para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida: Alfuzosina HCl, ácido fusídico, astemizol, terfenadina, blonanserina, midazolam, triazolam, Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina, cisaprida, hierba de san Juan, lovastatina, simvastatina, salmeterol, pimozida, sildenafil solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Riesgo de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma

Interacciones del medicamento

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

Agentes antimicobacterianos

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampicina, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

Antipsicóticos

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra lopinavir/ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

Corticosteroides

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, como budesonida, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado

efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado lopinavir/ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal.

Inhibidores de la PDE-5

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir.

En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

Productos herbales

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

Tipranavir

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del

55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima (C_{\min}) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

Toxicidad en recién nacidos prematuros

Una dosis segura y eficaz de lopinavir/ritonavir solución oral en la población de recién nacidos prematuros no ha sido establecida. Lopinavir/ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (42,4% v / v) y propilenglicol (15,3% w / v).

Lopinavir/ritonavir solución oral no debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el período postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo de propilenglicol, que puede llevar a concentraciones elevadas. Los recién nacidos prematuros pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y el potencial de efectos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de los excipientes. Los infantes deben ser vigilados de cerca por el aumento de la osmolaridad sérica y la creatinina sérica y la toxicidad relacionada con lopinavir/ritonavir solución oral, incluyendo: hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG, y hemólisis.

Casos postcomercialización de toxicidad cardíaca que amenazan la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que puede conducir a la muerte han sido reportados, sobre todo en los recién nacidos prematuros que recibieron lopinavir/ritonavir solución oral.

Diabetes mellitus-hiperglucemia

Durante la vigilancia postmercado se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que discontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a

que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

Insuficiencia hepática

El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida.

Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci pneumonia* o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Uso pediátrico

No se han establecido los perfiles farmacocinéticos ni de seguridad de Lopinavir/Ritonavir en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad. En pacientes infectados por el VIH de 6 meses a 12 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante un estudio clínico fue similar al de los pacientes adultos. La evaluación en estudios clínicos de la actividad antiviral de Lopinavir/Ritonavir en pacientes pediátricos está en curso. No se ha evaluado en pacientes pediátricos la administración de una vez al día de Lopinavir/Ritonavir.

Asimismo, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir en el sentido de incluir en el ítem de Precauciones y

Advertencias lo relacionado con el “Riesgo de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma”.

3.4.9. Z- BEC® GRANULADO

Expediente : 19924477
Radicado : 2014062010
Fecha : 2014/05/23
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada 10 g contienen Vitamina A 5300 U.I., Vitamina B1 (Mononitrato de Tiamina) 2.5 mg, Vitamina B2 (Riboflavina) 2.5 mg, Vitamina B6 (Clorhidrato de Piridoxina) 1.5 mg, Vitamina B12 (Cianocobalamina) 7.0 mcg, Vitamina B3 (Nicotinamida) 37 mg, Vitamina C (Ácido Ascórbico) 100 mg, Vitamina B5 (Pantotenato de Calcio) 10 mg y Zinc 11.25 mg (equivalente a Sulfato de Zinc 32.5 mg)

Forma farmacéutica: Gránulos

Indicaciones: Suplemento multivitaminico con zinc.

Contraindicaciones: Ninguna conocida.

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

-Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones: No consumir si presenta hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. No usar zinc en pacientes con falla renal severa. Precauciones y advertencias: Si está consumiendo otros suplementos de vitaminas y minerales, lea las etiquetas, ya que pueden contener ingredientes similares. Contiene manitol, sorbitol y azúcar como excipientes, por lo que debe tenerse precaución en la administración a pacientes con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo Diabetes mellitus. Mantenga fuera del alcance de los niños. No exceder la dosis diaria recomendada. En caso de sobredosis accidental, descontinúe su uso y consulte al médico para asistencia inmediata. Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando.

- Resumen de características del producto - SPC Versión 2.0 - Mayo de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el producto corresponde a un suplemento multivitamínico, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el mismo debe reclasificarse y remite la información a la Sala Especializada de Productos Naturales.

**3.4.10. TARKA® SR TABLETAS
TARKA® SR 240/4 TABLETAS**

Expediente : 230359/19980087
Radicado : 2013108907/2014053749
Fecha : 2014/05/07
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S A

El interesado presenta respuesta al Auto No. 2014002674 generado por el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.4.12., en sentido de presentar las siguientes consideraciones:

- El auto expedido para formalizar el requerimiento sólo asignó un plazo de 30 días para dar respuesta. El plazo para dar respuesta a este tipo de requerimientos que modifican el registro es de 60 días.
- Este tipo de requerimientos deben ser escalados a nuestra casa matriz para que sean evaluados por el grupo global de Farmacovigilancia y Labeling.
- No estamos autorizados a dar respuesta local, sin contar con el concepto de estos grupos, ya que estas solicitudes se evalúan a la luz del impacto global que podrían tener en la información de seguridad sometida a otras agencias.
- Justo antes de la emisión del auto recibimos una nueva actualización de la información de seguridad maestra, que ya incluye entre otros cambios, la contraindicación de uso en pacientes con tasa de filtración glomerular ≤ 30 ml/min. (Se adjunta copia en inglés de la versión recientemente recibida).
- Sobre esta última versión se solicitó a casa matriz evaluar como contraindicación: “la interacción con Aliskireno en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II “y considerar su inclusión en la información maestra global o autorizar a Colombia para que sea incluida en su información de prescripción e inserto local.

Acta No. 14 de 2014

Página 306 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Dadas las anteriores consideraciones y teniendo en cuenta que el plazo asignado está muy reducido, estamos solicitando muy respetuosamente sea aplazado este concepto hasta que contemos con esta autorización. Estimamos estar dando respuesta en el mes de Junio antes de la fecha de corte.

Para evitar confusiones y que la información llegue correctamente a la Sala, esta respuesta la estaremos dando con un nuevo pago de modificación de registro donde haremos las respectivas aclaraciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información allegada.

3.4.11. SEVORANE®

Expediente : 58816
Radicado : 2014050034
Fecha : 2014/05/12
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL de solución contiene sevoflurano 100 % 100 mL

Forma farmacéutica: Solución para inhalación.

Indicaciones: Anestésico general.

Contraindicaciones:

El sevoflurano no debe ser utilizado en pacientes con sensibilidad conocida a sevoflurano, o a otros agentes halogenados (p.ej.: historia de hepatotoxicidad, que usualmente incluye enzimas hepáticas elevadas, fiebre, leucocitosis y/o eosinofilia relacionada transitoriamente a la anestesia con alguno de estos agentes) o con susceptibilidad genética sospechada o conocida a la hipertermia maligna. Sevoflurano no debe ser utilizado en pacientes que vayan a ser sometidos a procedimientos odontológicos extrahospitalarios.

Advertencias y precauciones:

El sevoflurano sólo debe ser administrado por personas entrenadas en la administración de anestesia general. Deben estar inmediatamente disponibles

instalaciones para el mantenimiento de una vía aérea del paciente, ventilación artificial y suministro de oxígeno y resucitación circulatoria.

Las concentraciones de sevoflurano que se entregan de un vaporizador, deben ser conocidas con exactitud. Como los anestésicos volátiles se diferencian en sus propiedades físicas, sólo vaporizadores específicamente calibrados para el sevoflurano deben ser utilizados. La administración de la anestesia general debe individualizarse según la respuesta del paciente. La hipotensión y la depresión respiratoria incrementan al ser más profunda la anestesia.

Se han recibido reportes aislados de prolongación de la onda QT, asociada muy raramente con "torsades de pointes" (en casos excepcionales, puede ser fatal). Debe tenerse precaución al administrar sevoflurano a pacientes susceptibles.

Fueron reportados casos aislados de arritmias ventriculares en pacientes pediátricos con enfermedad de pompe.

Se debe tener precaución en la administración de anestesia general, incluyendo sevoflurano, a pacientes con enfermedades mitocondriales.

Hepático: en la experiencia postmercadeo se han reportado muy raros casos de fallo hepático postoperatorio, ligero, moderado o severo, o hepatitis con o sin ictericia. Se debe tener juicio clínico cuando sevoflurano se administra en pacientes con condiciones hepáticas subyacentes o que están en tratamiento con fármacos que se conoce son causantes de fallo hepático.

Se ha reportado que la exposición previa a hidrocarburos halogenados anestésicos, especialmente si es en un intervalo menor a 3 meses, puede incrementar el potencial de daño hepático.

- Hipertermia maligna:

En individuos susceptibles, los potentes agentes anestésicos por inhalación, incluyendo el sevoflurano, pueden provocar un estado hipermetabólico del músculo esquelético, llevando a una alta demanda de oxígeno y al síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. El síndrome clínico es denotado por hipercapnia y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión sanguínea inestable. Algunos de estos signos no específicos pueden aparecer también durante la anestesia leve, hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia.

En estudios clínicos fue reportado un caso de hipertermia maligna. Adicionalmente, ha habido reportes postmercado de hipertermia maligna. Algunos de estos reportes han sido fatales.

El tratamiento de la hipertermia maligna incluye discontinuación de los agentes desencadenantes (por ejemplo sevoflurano), administración del dantroleno de sodio intravenoso y aplicación de una terapia de soporte. Dicha terapia incluye esfuerzos vigorosos para restaurar la temperatura corporal a la normalidad, soporte respiratorio y circulatorio según se indique, y el manejo de anomalías de fluido de electrolitos ácido-base. Puede aparecer más tarde insuficiencia renal y el flujo de orina debe ser vigilado y sostenido, si es posible.

- Hipercalemia perioperatoria:

El uso de agentes anestésicos inhalados se ha asociado con raros incrementos en los niveles de potasio en suero, que ha resultado en arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el período postoperatorio. Los pacientes con enfermedad neuromuscular, latente así como aparente, particularmente con distrofia muscular de duchenne, parecen ser más vulnerables. El uso simultáneo de succinilcolina se ha asociado con la mayoría pero no con todos estos casos. Estos pacientes también experimentaron elevaciones significativas en los niveles de creatina quinasa en suero y, en algunos casos, cambios en la orina consistentes en mioglobinuria. A pesar de la similitud con el cuadro de la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes mostró signos ni síntomas de rigidez muscular, ni estado hipermetabólico; se recomienda la intervención precoz y agresiva para tratar la hipercalemia y la arritmia resistente, ya que es una evaluación subsiguiente de la enfermedad neuromuscular latente.

- General:

Durante el mantenimiento de la anestesia, aumentar la concentración del sevoflurano produce disminuciones en la presión sanguínea, dependientes de la dosis. La reducción excesiva en la presión sanguínea puede estar relacionada con la profundidad de la anestesia y en tales instancias puede ser corregida disminuyendo la concentración inspirada del sevoflurano.

Como ocurre con todos los anestésicos, es importante el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, para evitar la isquemia del miocardio en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria.

Debe evaluarse cuidadosamente la recuperación de la anestesia general antes de la salida de los pacientes de la unidad de cuidado postanestesia.

Aunque la recuperación de la conciencia siguiente a la administración del sevoflurano ocurre generalmente en el lapso de algunos minutos, el impacto sobre la función intelectual durante los 2 ó 3 días siguientes a la anestesia, no se ha estudiado. Como ocurre con otros anestésicos, pueden persistir pequeños cambios en el estado de ánimo por varios días después de la administración del sevoflurano.

- reemplazo de absorbentes de co2 desecados:

Se han reportado casos raros de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante el uso del sevoflurano, en conjunción con el uso de un absorbente de co2 desecado, específicamente aquellos que contienen hidróxido de potasio. Una elevación inusualmente retardada o declinación inesperada de la concentración inspirada de sevoflurano, comparada con los ajustes del vaporizador, puede estar asociada con un calentamiento excesivo del frasco del absorbente de co2.

Puede ocurrir una reacción exotérmica, degradación aumentada del sevoflurano y producción de productos de degradación al desecarse el absorbente de co2, tal como después de un amplio período de flujo de gas seco a través de los frascos del absorbente de co2. se observaron degradantes del sevoflurano (metanol, formaldehído, monóxido de carbono y los compuestos a, b, c y d) en el circuito respiratorio de una máquina de anestesia experimental, que usaba absorbentes de co2 desecados y máximas concentraciones de sevoflurano (8%) por períodos prolongados de tiempo (= 2 horas). las concentraciones de formaldehído observadas en el circuito respiratorio de la anestesia (usando absorbentes que contenían hidróxido de sodio) eran consistentes con niveles conocidos por causar leve irritación respiratoria. se desconoce la relevancia clínica de los degradantes observados bajo este modelo experimental extremo.

Cuando un clínico sospecha que el absorbente de co2 puede estar desecado, éste debe ser reemplazado antes de la administración del sevoflurano. El indicador de color de la mayoría de absorbentes de co2 no cambia necesariamente como resultado de la desecación. Por consiguiente, la carencia de un cambio significativo de color no debe tomarse como una garantía de adecuada hidratación. Los absorbentes de co2 deben ser reemplazados rutinariamente, independientemente del estado del indicador de color.

- deterioro renal:

Debido al pequeño número de pacientes estudiados con insuficiencia renal (creatinina basal en suero mayor de 1,5 mg/dl), la seguridad de administración del sevoflurano en este grupo no se ha establecido completamente aún. Por consiguiente, debe usarse el sevoflurano con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

- neurocirugía:

En pacientes en riesgo por elevaciones de la ICP, el sevoflurano debe ser administrado cautelosamente en conjunción con maniobras para reducir la ICP, tales como hiperventilación.

- convulsiones

Con poca frecuencia se han reportado convulsiones asociadas al uso de sevoflurano.

- uso pediátrico:

El uso de sevoflurano ha sido asociado a convulsiones. Muchos de ellas han ocurrido en niños y jóvenes adultos, desde los 2 meses de edad, muchos de los cuales no tienen factores de riesgo predisponentes. Se debe tener juicio clínico cuando se administra sevoflurano a pacientes que pueden presentar riesgo de convulsiones.

- interacciones del fármaco:

el sevoflurano ha mostrado ser seguro y efectivo al ser administrado simultáneamente con una amplia variedad de agentes, encontrados usualmente en situaciones quirúrgicas, tales como agentes para el sistema nervioso central, fármacos autonómicos, relajantes del músculo esquelético, agentes anti-infecciosos incluyendo los aminoglucósidos, hormonas y sustitutos sintéticos, derivados de la sangre y fármacos cardiovasculares, incluyendo la epinefrina.

- barbituratos:

La administración del sevoflurano es compatible con barbituratos como los usados comúnmente en la práctica quirúrgica.

- benzodiazepinas y opioides:

Las benzodiazepinas y los opioides se espera que disminuyan la mac del sevoflurano, de la misma forma que lo hacen otros anestésicos por inhalación. La administración del sevoflurano es compatible con las benzodiazepinas y los opioides usados muy comúnmente en la práctica quirúrgica.

- inductores de CYP2E1:

Los productos medicinales y compuestos que incrementan la actividad de la isoenzima CYP2E1 del citocromo P450, tales como isoniazida y el alcohol, pueden aumentar el metabolismo de sevoflurano y llevar a la elevación de las concentraciones de floruro en plasma.

- óxido nitroso:

Como con otros anestésicos halogenados volátiles, la mac del sevoflurano disminuye al ser administrado en combinación con óxido nitroso. La mac equivalente disminuye aproximadamente el 50% en adultos y aproximadamente el 25% en pacientes pediátricos.

- agentes que producen bloqueo neuromuscular:

Como ocurre con otros anestésicos administrados por inhalación, el sevoflurano afecta la intensidad y la duración del bloqueo neuromuscular con los relajantes no despolarizantes del músculo. Cuando se usan para suplementar la anestesia con alfetani-N₂O, el sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular inducido con el pancuronio, vecuronio o atracurium.

Los ajustes de la dosis de estos relajantes musculares, al ser administrados con sevoflurano, son similares a los requeridos con el isoflurano. No se ha estudiado el efecto del sevoflurano sobre la succinilcolina ni la duración del bloqueo neuromuscular despolarizante.

La reducción de la dosis de los agentes que producen bloqueo neuromuscular durante la inducción de la anestesia, puede resultar en aparición retardada de las condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal o inadecuada relajación muscular, debido a que se observa potenciación de los agentes que producen bloqueo neuromuscular, unos pocos minutos después de comenzar la administración del sevoflurano.

Entre los agentes no despolarizantes, se han estudiado las interacciones con el vecuronium, pancuronium y atracurium. en ausencia de directrices específicas: (1) para intubación endotraqueal, no reducir la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes y (2) durante el mantenimiento de la anestesia, tiene que reducirse probablemente la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes, en comparación con la dosis usada durante la anestesia con N₂O/opioide. La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares debe estar guiada por la respuesta a la estimulación del nervio.

- Embarazo y lactancia:

Riesgo de categoría en el Embarazo: B

Los estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis hasta de 1 mac no han mostrado evidencia de deterioro de la fertilidad ni de lesión al feto, ocasionados por el sevoflurano. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres

embarazadas, por consiguiente, el sevoflurano debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Trabajo de parto y alumbramiento:

En un estudio clínico se demostró la seguridad del sevoflurano en madres e infantes al usar el sevoflurano para anestesia durante la operación cesárea. La seguridad del sevoflurano en el trabajo de parto y el alumbramiento no ha sido demostrada.

Sevoflurano, al igual que otros agentes inhalados, tienen efectos relajantes en el útero, con el riesgo potencial de sangrado uterino. Se debe observar juicio clínico cuando se utiliza sevoflurano durante anestesia obstétrica.

Madres lactantes:

Se desconoce si el sevoflurano o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a la ausencia de experiencia documentada, las mujeres deberían ser aconsejadas para suspender la lactancia materna durante 48 horas tras la administración de sevoflurano y desechar la leche producida durante este período.

- efectos en la habilidad para conducir y utilizar maquinaria:

Debe aconsejarse a los pacientes que llevar a cabo actividades que requieren lucidez, tal como manejar un vehículo de motor o maquinaria peligrosa, puede ser restringida la actividad por algún tiempo después de la anestesia general.

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

-Modificación en precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones:

El sevoflurano puede causar depresión respiratoria, la cual puede ser aumentada por premedicación con narcóticos u otros agentes que causen depresión respiratoria. Debe supervisarse la respiración del paciente y si fuera necesario, debe ser asistida.

El sevoflurano sólo debe ser administrado por personas entrenadas en la administración de anestesia general. Deben estar inmediatamente disponibles instalaciones para el mantenimiento de una vía aérea del paciente, ventilación artificial y suministro de oxígeno y resucitación circulatoria.

Las concentraciones de sevoflurano que se entregan de un vaporizador, deben ser conocidas con exactitud. Como los anestésicos volátiles se diferencian en sus propiedades físicas, sólo vaporizadores específicamente calibrados para el sevoflurano deben ser utilizados. La administración de la anestesia general debe individualizarse según la respuesta del paciente. La hipotensión y la depresión respiratoria incrementan al ser más profunda la anestesia.

Se han recibido reportes aislados de prolongación de la onda QT, asociada muy raramente con “torsades de pointes” (en casos excepcionales, puede ser fatal). Debe tenerse precaución al administrar sevoflurano a pacientes susceptibles.

Fueron reportados casos aislados de arritmias ventriculares en pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe.

Se debe tener precaución en la administración de anestesia general, incluyendo sevoflurano, a pacientes con enfermedades mitocondriales.

Hepático: En la experiencia postmercado se han reportado muy raros casos de fallo hepático postoperatorio, ligero, moderado o severo, o hepatitis con o sin ictericia. Se debe tener juicio clínico cuando sevoflurano se administra en pacientes con condiciones hepáticas subyacentes o que están en tratamiento con fármacos que se conoce son causantes de fallo hepático.

Se ha reportado que la exposición previa a hidrocarburos halogenados anestésicos, especialmente si es en un intervalo menor a 3 meses, puede incrementar el potencial de daño hepático.

Hipertermia maligna

En individuos susceptibles, los potentes agentes anestésicos por inhalación, incluyendo el sevoflurano, pueden provocar un estado hipermetabólico del músculo esquelético, llevando a una alta demanda de oxígeno y al síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. El síndrome clínico es denotado por hipercapnia y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión sanguínea inestable. Algunos de estos signos no específicos pueden aparecer también durante la anestesia leve, hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia.

En estudios clínicos fue reportado un caso de hipertermia maligna. Adicionalmente, ha habido reportes postmercado de hipertermia maligna. Algunos de estos reportes han sido fatales.

El tratamiento de la hipertermia maligna incluye discontinuación de los agentes desencadenantes (por ejemplo sevoflurano), administración del dantroleno de sodio intravenoso (consultar la información de prescripción para el dantroleno de sodio intravenoso para información adicional sobre el manejo del paciente) y aplicación de una terapia de soporte. Dicha terapia incluye esfuerzos vigorosos para restaurar la temperatura corporal a la normalidad, soporte respiratorio y circulatorio según se indique, y el manejo de anomalías de fluido de electrolitos ácido-base. Puede aparecer más tarde insuficiencia renal y el flujo de orina debe ser vigilado y sostenido, si es posible.

Hipercalemia perioperatoria

El uso de agentes anestésicos inhalados se ha asociado con raros incrementos en los niveles de potasio en suero, que ha resultado en arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el período postoperatorio. Los pacientes con enfermedad neuromuscular, latente así como aparente, particularmente con distrofia muscular de Duchenne, parecen ser más vulnerables. El uso simultáneo de succinilcolina se ha asociado con la mayoría pero no con todos estos casos. Estos pacientes también experimentaron elevaciones significativas en los niveles de creatina quinasa en suero y, en algunos casos, cambios en la orina consistentes en mioglobinuria. A pesar de la similitud con el cuadro de la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes mostró signos ni síntomas de rigidez muscular, ni estado hipermetabólico; se recomienda la intervención precoz y agresiva para tratar la hipercalemia y la arritmia resistente, ya que es una evaluación subsiguiente de la enfermedad neuromuscular latente.

General

Durante el mantenimiento de la anestesia, aumentar la concentración del sevoflurano produce disminuciones en la presión sanguínea, dependientes de la dosis. La reducción excesiva en la presión sanguínea puede estar relacionada con la profundidad de la anestesia y en tales instancias puede ser corregida disminuyendo la concentración inspirada del sevoflurano.

Como ocurre con todos los anestésicos, es importante el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, para evitar la isquemia del miocardio en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria.

Debe evaluarse cuidadosamente la recuperación de la anestesia general antes de la salida de los pacientes de la unidad de cuidado pos anestesia.

Aunque la recuperación de la conciencia siguiente a la administración del sevoflurano ocurre generalmente en el lapso de algunos minutos, el impacto sobre la función intelectual durante los 2 ó 3 días siguientes a la anestesia, no se ha estudiado. Como ocurre con otros anestésicos, pueden persistir pequeños cambios en el estado de ánimo por varios días después de la administración del sevoflurano.

Reemplazo de absorbentes de CO₂ desecados

Se han reportado casos raros de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante el uso del sevoflurano, en conjunción con el uso de un absorbente de CO₂ desecado, específicamente aquellos que contienen hidróxido de potasio. Una elevación inusualmente retardada o declinación inesperada de la concentración inspirada de sevoflurano, comparada con los ajustes del vaporizador, puede estar asociada con un calentamiento excesivo del frasco del absorbente de CO₂.

Puede ocurrir una reacción exotérmica, degradación aumentada del sevoflurano y producción de productos de degradación al desecarse el absorbente de CO₂, tal como después de un amplio período de flujo de gas seco a través de los frascos del absorbente de CO₂. Se observaron degradantes del sevoflurano (metanol, formaldehído, monóxido de carbono y los Compuestos A, B, C y D) en el circuito respiratorio de una máquina de anestesia experimental, que usaba absorbentes de CO₂ desecados y máximas concentraciones de sevoflurano (8%) por períodos prolongados de tiempo (≥ 2 horas). Las concentraciones de formaldehído observadas en el circuito respiratorio de la anestesia (usando absorbentes que contenían hidróxido de sodio) eran consistentes con niveles conocidos por causar leve irritación respiratoria. Se desconoce la relevancia clínica de los degradantes observados bajo este modelo experimental extremo.

Cuando un clínico sospecha que el absorbente de CO₂ puede estar desecado, éste debe ser reemplazado antes de la administración del sevoflurano. El indicador de color de la mayoría de absorbentes de CO₂ no cambia necesariamente como resultado de la desecación. Por consiguiente, la carencia de un cambio significativo de color no debe tomarse como una garantía de adecuada hidratación. Los absorbentes de CO₂ deben ser reemplazados rutinariamente, independientemente del estado del indicador de color.

Deterioro renal

Debido al pequeño número de pacientes estudiados con insuficiencia renal (creatinina basal en suero mayor de 1,5 mg/dL), la seguridad de administración del sevoflurano en este grupo no se ha establecido completamente aún. Por consiguiente, debe usarse el sevoflurano con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Neurocirugía

En pacientes en riesgo por elevaciones de la ICP, el sevoflurano debe ser administrado cautelosamente en conjunción con maniobras para reducir la ICP, tales como hiperventilación.

Convulsiones

Con poca frecuencia se han reportado convulsiones asociadas al uso de sevoflurano.

Uso pediátrico

El uso de sevoflurano ha sido asociado a convulsiones. Muchos de ellas han ocurrido en niños y jóvenes adultos, desde los 2 meses de edad, muchos de los cuales no tienen factores de riesgo predisponentes. Se debe tener juicio clínico cuando se administra sevoflurano a pacientes que pueden presentar riesgo de convulsiones.

Interacciones del fármaco

Los agentes beta-simpaticomiméticos como la isoprenalina y los agentes alfa y beta-simpaticomiméticos como la adrenalina o noradrenalina deben utilizarse con precaución durante la narcosis con Sevoflurano, debido a un riesgo potencial de arritmia ventricular.

Inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa: existe riesgo de crisis durante la operación. Generalmente se recomienda que el tratamiento sea interrumpido dos semanas antes de la cirugía.

Sevoflurano puede llevar a una marcada hipotensión en aquellos pacientes que estén en tratamiento con antagonistas de calcio, en particular los derivados dihidropiridínicos.

Debe ejercerse precaución cuando se utilicen antagonistas de calcio concomitantemente con anestésicos inhalados, debido al riesgo adicional de un efecto inotrópico negativo.

El uso concomitante de succinilcolina con anestésicos inhalados ha sido asociado a incrementos anormales en los niveles de potasio en suero, que han resultado en arritmias cardíacas y la muerte de pacientes pediátricos durante el período postoperatorio.

El sevoflurano ha mostrado ser seguro y efectivo al ser administrado simultáneamente con una amplia variedad de agentes, encontrados usualmente en situaciones quirúrgicas, tales como agentes para el sistema nervioso central, fármacos

autonómicos, relajantes del músculo esquelético, agentes anti-infecciosos incluyendo los aminoglucósidos, hormonas y sustitutos sintéticos, derivados de la sangre y fármacos cardiovasculares, incluyendo la epinefrina.

Barbitúricos

La administración del sevoflurano es compatible con barbitúricos como los usados comúnmente en la práctica quirúrgica.

Benzodiazepinas y opioides

Las benzodiazepinas y los opioides se espera que disminuyan la MAC del sevoflurano, de la misma forma que lo hacen otros anestésicos por inhalación. La administración del sevoflurano es compatible con las benzodiazepinas y los opioides usados muy comúnmente en la práctica quirúrgica.

Inductores de CYP2E1

Los productos medicinales y compuestos que incrementan la actividad de la isoenzima CYP2E1 del citocromo P450, tales como isoniazida y el alcohol, pueden aumentar el metabolismo de sevoflurano y llevar a la elevación de las concentraciones de fluoruro en plasma.

Óxido nitroso

Como con otros anestésicos halogenados volátiles, la MAC del sevoflurano disminuye al ser administrado en combinación con óxido nitroso. La MAC equivalente disminuye aproximadamente el 50% en adultos y aproximadamente el 25% en pacientes pediátricos.

Agentes que producen bloqueo neuromuscular

Como ocurre con otros anestésicos administrados por inhalación, el sevoflurano afecta la intensidad y la duración del bloqueo neuromuscular con los relajantes no despolarizantes del músculo. Cuando se usan para suplementar la anestesia con alfetanyl-N₂O, el sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular inducido con el pancuronio, vecuronio o atracurium.

Los ajustes de la dosis de estos relajantes musculares, al ser administrados con sevoflurano, son similares a los requeridos con el isoflurano. No se ha estudiado el efecto del sevoflurano sobre la succinilcolina ni la duración del bloqueo neuromuscular despolarizante.

La reducción de la dosis de los agentes que producen bloqueo neuromuscular durante la inducción de la anestesia, puede resultar en aparición retardada de las condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal o inadecuada relajación muscular, debido a que se observa potenciación de los agentes que producen bloqueo neuromuscular, unos pocos minutos después de comenzar la administración del sevoflurano.

Entre los agentes no despolarizantes, se han estudiado las interacciones con el vecuronium, pancuronium y atracurium. En ausencia de directrices específicas: (1) para intubación endotraqueal, no reducir la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes y (2) durante el mantenimiento de la anestesia, tiene que reducirse probablemente la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes, en comparación con la dosis usada durante la anestesia con N₂O/opioide. La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares debe estar guiada por la respuesta a la estimulación del nervio.

Embarazo y lactancia

Embarazo categoría B

Los estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis hasta de 1 MAC no han mostrado evidencia de deterioro de la fertilidad ni de lesión al feto, ocasionados por el sevoflurano. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por consiguiente, el sevoflurano debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Trabajo de parto y alumbramiento

En un estudio clínico se demostró la seguridad del sevoflurano en madres e infantes al usar el sevoflurano para anestesia durante la operación cesárea. La seguridad del sevoflurano en el trabajo de parto y el alumbramiento no ha sido demostrada.

Sevoflurano, al igual que otros agentes inhalados, tienen efectos relajantes en el útero, con el riesgo potencial de sangrado uterino. Se debe observar juicio clínico cuando se utiliza sevoflurano durante anestesia obstétrica.

Madres lactantes

Se desconoce si el sevoflurano o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a la ausencia de experiencia documentada, las mujeres deberían ser aconsejadas para suspender la lactancia materna durante 48 horas tras la administración de sevoflurano y desechar la leche producida durante este período.

Efectos en la habilidad para conducir y utilizar maquinaria

Acta No. 14 de 2014

Página 319 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Debe aconsejarse a los pacientes que llevar a cabo actividades que requieren lucidez, tal como manejar un vehículo de motor o maquinaria peligrosa, puede ser restringida la actividad por algún tiempo después de la anestesia general.

- Inserto versión CCDS02190214; Febrero 2014
- Información para Prescribir versión CCDS02190214; Febrero 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación en precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones:

El sevoflurano puede causar depresión respiratoria, la cual puede ser aumentada por premedicación con narcóticos u otros agentes que causen depresión respiratoria. Debe supervisarse la respiración del paciente y si fuera necesario, debe ser asistida.

El sevoflurano sólo debe ser administrado por personas entrenadas en la administración de anestesia general. Deben estar inmediatamente disponibles instalaciones para el mantenimiento de una vía aérea del paciente, ventilación artificial y suministro de oxígeno y resucitación circulatoria.

Las concentraciones de sevoflurano que se entregan de un vaporizador, deben ser conocidas con exactitud. Como los anestésicos volátiles se diferencian en sus propiedades físicas, sólo vaporizadores específicamente calibrados para el sevoflurano deben ser utilizados. La administración de la anestesia general debe individualizarse según la respuesta del paciente. La hipotensión y la depresión respiratoria incrementan al ser más profunda la anestesia.

Se han recibido reportes aislados de prolongación de la onda QT, asociada muy raramente con “torsades de pointes” (en casos excepcionales, puede ser fatal). Debe tenerse precaución al administrar sevoflurano a pacientes susceptibles.

Fueron reportados casos aislados de arritmias ventriculares en pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe.

Se debe tener precaución en la administración de anestesia general, incluyendo sevoflurano, a pacientes con enfermedades mitocondriales.

Hepático: En la experiencia postmercadeo se han reportado muy raros casos de fallo hepático postoperatorio, ligero, moderado o severo, o hepatitis con o sin ictericia. Se debe tener juicio clínico cuando sevoflurano se administra en pacientes con condiciones hepáticas subyacentes o que están en tratamiento con fármacos que se conoce son causantes de fallo hepático.

Se ha reportado que la exposición previa a hidrocarburos halogenados anestésicos, especialmente si es en un intervalo menor a 3 meses, puede incrementar el potencial de daño hepático.

Hipertermia maligna

En individuos susceptibles, los potentes agentes anestésicos por inhalación, incluyendo el sevoflurano, pueden provocar un estado hipermetabólico del músculo esquelético, llevando a una alta demanda de oxígeno y al síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. El síndrome clínico es denotado por hipercapnia y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión sanguínea inestable. Algunos de estos signos no específicos pueden aparecer también durante la anestesia leve, hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia.

En estudios clínicos fue reportado un caso de hipertermia maligna. Adicionalmente, ha habido reportes postmercadeo de hipertermia maligna. Algunos de estos reportes han sido fatales.

El tratamiento de la hipertermia maligna incluye discontinuación de los agentes desencadenantes (por ejemplo sevoflurano), administración del dantroleno de sodio intravenoso (consultar la información de prescripción para el dantroleno de sodio intravenoso para información adicional sobre el manejo del paciente) y aplicación de una terapia de soporte. Dicha terapia incluye esfuerzos vigorosos para restaurar la temperatura corporal a la normalidad, soporte respiratorio y circulatorio según se indique, y el manejo de anomalías de fluido de electrolitos ácido-base. Puede aparecer más tarde insuficiencia renal y el flujo de orina debe ser vigilado y sostenido, si es posible.

Hipercalemia perioperatoria

El uso de agentes anestésicos inhalados se ha asociado con raros incrementos en los niveles de potasio en suero, que ha resultado en arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el período postoperatorio. Los pacientes con enfermedad neuromuscular, latente así como aparente, particularmente con

Puede ocurrir una reacción exotérmica, degradación aumentada del sevoflurano y producción de productos de degradación al desecarse el absorbente de CO₂, tal como después de un amplio período de flujo de gas seco a través de los frascos del absorbente de CO₂. Se observaron degradantes del sevoflurano (metanol, formaldehído, monóxido de carbono y los Compuestos A, B, C y D) en el circuito respiratorio de una máquina de anestesia experimental, que usaba absorbentes de CO₂ desecados y máximas concentraciones de sevoflurano (8%) por períodos prolongados de tiempo (≥ 2 horas). Las concentraciones de formaldehído observadas en el circuito respiratorio de la anestesia (usando absorbentes que contenían hidróxido de sodio) eran consistentes con niveles conocidos por causar leve irritación respiratoria. Se desconoce la relevancia clínica de los degradantes observados bajo este modelo experimental extremo.

Cuando un clínico sospecha que el absorbente de CO₂ puede estar desecado, éste debe ser reemplazado antes de la administración del sevoflurano. El indicador de color de la mayoría de absorbentes de CO₂ no cambia necesariamente como resultado de la desecación. Por consiguiente, la carencia de un cambio significativo de color no debe tomarse como una garantía de adecuada hidratación. Los absorbentes de CO₂ deben ser reemplazados rutinariamente, independientemente del estado del indicador de color.

Deterioro renal

Debido al pequeño número de pacientes estudiados con insuficiencia renal (creatinina basal en suero mayor de 1,5 mg/dL), la seguridad de administración del sevoflurano en este grupo no se ha establecido completamente aún. Por consiguiente, debe usarse el sevoflurano con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Neurocirugía

En pacientes en riesgo por elevaciones de la ICP, el sevoflurano debe ser administrado cautelosamente en conjunción con maniobras para reducir la ICP, tales como hiperventilación.

Convulsiones

Con poca frecuencia se han reportado convulsiones asociadas al uso de sevoflurano.

Uso pediátrico

El uso de sevoflurano ha sido asociado a convulsiones. Muchos de ellas han ocurrido en niños y jóvenes adultos, desde los 2 meses de edad, muchos de los

cuales no tienen factores de riesgo predisponentes. Se debe tener juicio clínico cuando se administra sevoflurano a pacientes que pueden presentar riesgo de convulsiones.

Interacciones del fármaco

Los agentes beta-simpaticomiméticos como la isoprenalina y los agentes alfa y beta-simpaticomiméticos como la adrenalina o noradrenalina deben utilizarse con precaución durante la narcosis con Sevoflurano, debido a un riesgo potencial de arritmia ventricular.

Inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa: existe riesgo de crisis durante la operación. Generalmente se recomienda que el tratamiento sea interrumpido dos semanas antes de la cirugía.

Sevoflurano puede llevar a una marcada hipotensión en aquellos pacientes que estén en tratamiento con antagonistas de calcio, en particular los derivados dihidropiridínicos.

Debe ejercerse precaución cuando se utilicen antagonistas de calcio concomitantemente con anestésicos inhalados, debido al riesgo adicional de un efecto inotrópico negativo.

El uso concomitante de succinilcolina con anestésicos inhalados ha sido asociado a incrementos anormales en los niveles de potasio en suero, que han resultado en arritmias cardíacas y la muerte de pacientes pediátricos durante el período postoperatorio.

El sevoflurano ha mostrado ser seguro y efectivo al ser administrado simultáneamente con una amplia variedad de agentes, encontrados usualmente en situaciones quirúrgicas, tales como agentes para el sistema nervioso central, fármacos autonómicos, relajantes del músculo esquelético, agentes anti-infecciosos incluyendo los aminoglucósidos, hormonas y sustitutos sintéticos, derivados de la sangre y fármacos cardiovasculares, incluyendo la epinefrina.

Barbitúricos

La administración del sevoflurano es compatible con barbitúricos como los usados comúnmente en la práctica quirúrgica.

Benzodiazepinas y opioides

Las benzodiazepinas y los opioides se espera que disminuyan la MAC del sevoflurano, de la misma forma que lo hacen otros anestésicos por inhalación. La administración del sevoflurano es compatible con las benzodiazepinas y los opioides usados muy comúnmente en la práctica quirúrgica.

Inductores de CYP2E1

Los productos medicinales y compuestos que incrementan la actividad de la isoenzima CYP2E1 del citocromo P450, tales como isoniazida y el alcohol, pueden aumentar el metabolismo de sevoflurano y llevar a la elevación de las concentraciones de floruro en plasma.

Óxido nitroso

Como con otros anestésicos halogenados volátiles, la MAC del sevoflurano disminuye al ser administrado en combinación con óxido nitroso. La MAC equivalente disminuye aproximadamente el 50% en adultos y aproximadamente el 25% en pacientes pediátricos.

Agentes que producen bloqueo neuromuscular

Como ocurre con otros anestésicos administrados por inhalación, el sevoflurano afecta la intensidad y la duración del bloqueo neuromuscular con los relajantes no despolarizantes del músculo. Cuando se usan para suplementar la anestesia con alfetani-N₂O, el sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular inducido con el pancuronio, vecuronio o atracurium.

Los ajustes de la dosis de estos relajantes musculares, al ser administrados con sevoflurano, son similares a los requeridos con el isoflurano. No se ha estudiado el efecto del sevoflurano sobre la succinilcolina ni la duración del bloqueo neuromuscular despolarizante.

La reducción de la dosis de los agentes que producen bloqueo neuromuscular durante la inducción de la anestesia, puede resultar en aparición retardada de las condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal o inadecuada relajación muscular, debido a que se observa potenciación de los agentes que producen bloqueo neuromuscular, unos pocos minutos después de comenzar la administración del sevoflurano.

Entre los agentes no despolarizantes, se han estudiado las interacciones con el vecuronium, pancuronium y atracurium. En ausencia de directrices específicas: (1) para intubación endotraqueal, no reducir la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes y (2) durante el mantenimiento de la anestesia, tiene que

reducirse probablemente la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes, en comparación con la dosis usada durante la anestesia con N₂O/opioide. La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares debe estar guiada por la respuesta a la estimulación del nervio.

Embarazo y lactancia Embarazo categoría B

Los estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis hasta de 1 MAC no han mostrado evidencia de deterioro de la fertilidad ni de lesión al feto, ocasionados por el sevoflurano. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por consiguiente, el sevoflurano debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Trabajo de parto y alumbramiento

En un estudio clínico se demostró la seguridad del sevoflurano en madres e infantes al usar el sevoflurano para anestesia durante la operación cesárea. La seguridad del sevoflurano en el trabajo de parto y el alumbramiento no ha sido demostrada.

Sevoflurano, al igual que otros agentes inhalados, tienen efectos relajantes en el útero, con el riesgo potencial de sangrado uterino. Se debe observar juicio clínico cuando se utiliza sevoflurano durante anestesia obstétrica.

Madres lactantes

Se desconoce si el sevoflurano o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a la ausencia de experiencia documentada, las mujeres deberían ser aconsejadas para suspender la lactancia materna durante 48 horas tras la administración de sevoflurano y desechar la leche producida durante este período.

Efectos en la habilidad para conducir y utilizar maquinaria

Debe aconsejarse a los pacientes que llevar a cabo actividades que requieren lucidez, tal como manejar un vehículo de motor o maquinaria peligrosa, puede ser restringida la actividad por algún tiempo después de la anestesia general.

La Sala recomienda aprobar el Inserto versión CCDS02190214; Febrero 2014 y la Información para Prescribir versión CCDS02190214; Febrero 2014, para el producto de la referencia.

**3.4.12. PRISTIQ® 50 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
PRISTIQ® 100 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

Expediente : 20001974/20001976.
Radicado : 2014045846
Fecha : 2014/05/08
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene succinato de desvenlafaxina 75,87 mg equivalente a desvenlafaxina 50 mg

Cada tableta de liberación prolongada contiene succinato de desvenlafaxina monohidrato 151.77 mg equivalente a desvenlafaxina 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento agudo y de mantenimiento contra el trastorno depresivo mayor (TDM).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, el clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes del medicamento. El succinato de desvenlafaxina no se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO), o dentro de los 14 días luego de la suspensión del tratamiento con un imao. Antes de comenzar con un imao se debe esperar al menos 7 días después de la suspensión del succinato de desvenlafaxina.

Embarazo, lactancia, niños menores de 18 años, hipertensión resistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal. también está contraindicado administrar succinato de desvenlafaxina a pacientes bajo tratamiento con un imao reversible como linezolid o a aquellos en los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que esto aumentaría el riesgo de que ocurra el síndrome de serotonina.

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 basada en CDS versión 16.0 de enero 22 de 2014 y la modificación de las contraindicaciones quedando en adelante:

Contraindicaciones:

Acta No. 14 de 2014

Página 327 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, el clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes del medicamento.

La desvenlafaxina es un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y la serotonina. El succinato de desvenlafaxina no se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), o dentro de los 14 días luego de la suspensión del tratamiento con un IMAO.

Con base en la vida media del succinato de desvenlafaxina, antes de comenzar con un IMAO se debe esperar al menos 7 días después de la suspensión del succinato de desvenlafaxina. Está también contraindicado empezar a administrar succinato de desvenlafaxina a pacientes bajo tratamiento con un imao reversible como linezolid o a los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que esto aumentaría el riesgo de que ocurra el síndrome de serotonina.

Advertencias:

Embarazo, lactancia, niños menores de 18 años. Hipertensión resistente o no controlada, debe administrarse con precaución en ancianos, en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

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:

La modificación de las contraindicaciones quedando en adelante:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, el clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes del medicamento.

La desvenlafaxina es un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y la serotonina. El succinato de desvenlafaxina no se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), o dentro de los 14 días luego de la suspensión del tratamiento con un IMAO.

Con base en la vida media del succinato de desvenlafaxina, antes de comenzar con un IMAO se debe esperar al menos 7 días después de la suspensión del succinato de desvenlafaxina. Está también contraindicado empezar a administrar succinato de desvenlafaxina a pacientes bajo tratamiento con un imao reversible como linezolid o a los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que esto aumentaría el riesgo de que ocurra el síndrome de serotonina.

Advertencias:

Embarazo, lactancia, niños menores de 18 años. Hipertensión resistente o no controlada, debe administrarse con precaución en ancianos, en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Asimismo, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir basada en CDS versión 16.0 de enero 22 de 2014.

3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.5.1. TOPTEAR®

Expediente : 20042920
Radicado : 2014036845
Fecha : 2014/04/11
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.

Principio activo: Cada mL contine 2 mg de hialuronato de sodio.

Forma farmacéutica: Solución oftálmica.

Indicaciones: Lubricante y humectante para el tratamiento del síndrome de ojo seco.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Para evitar la contaminación del envase, evitar contacto con cualquier superficie.

Precauciones y advertencias: los pacientes deben ser instruidos para evitar que el pico del envase entre en contacto con el ojo, las estructuras circundantes, los dedos de las manos o cualquier otra superficie, pues ello puede causar la contaminación del pico por bacterias que comúnmente provocan infecciones oculares. El uso de soluciones contaminadas puede resultar en daño serio del ojo y la subsecuente pérdida de visión.

No inyectar. No ingerir. En caso de presentarse dolor en el (los) ojo(s) tratado(s), irritación o cambios en la visión, o si la condición empeora o persiste más de 72 horas, suspender el uso del producto y consultar a un profesional. No utilizar el medicamento después de la fecha de vencimiento indicada. No utilizar si la solución cambia de color o se enturbia. Para evitar la contaminación del frasco gotero, no poner en contacto el pico

con el ojo o cualquier otra superficie. Cerrar el frasco gotero inmediatamente después del uso. Utilizar el producto sólo si el envase se encuentra intacto.

Embarazo: no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, ya que los estudios efectuados en reproducción animal, no siempre predicen la respuesta en los seres humanos. Sólo debe usarse en el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: no se ha establecido si el hialuronato de sodio es excretado en la leche humana, se debe actuar con precaución cuando es administrado a una mujer que amamanta.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la solicitud de cambio en la condición de venta de: Venta con fórmula médica a: Venta libre, 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 cambio de condición de venta para el producto de la referencia, así:

De: Venta con fórmula médica.

A: Venta libre.

Solo para la indicación de Lubricante y humectante para el tratamiento del síndrome de ojo seco.

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1. BETA ESTIMULANTES DE VIDA MEDIA LARGA (LABA)

Radicado : 14064963

Fecha : 2014/07/09

Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar en qué se basó para el concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2014, numerales 3.1.1.6. y 3.1.1.8., mediante el cual se solicita se incluya en el ítem de Precauciones y Advertencias la expresión: “*Riesgo de muerte con el uso de beta estimulantes de vida media larga (LABA)*”, si la misma se encuentra relacionada con el tratamiento para el asma o si aplica de forma general para el uso de los LABAs en cualquier indicación y si todos los productos registrados en Colombia que incluyen

Acta No. 14 de 2014

Página 330 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

un LABA como principio activo incluyen dentro de su información para prescribir e inserto una advertencia y/o precaución en este sentido.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, informa al interesado que la expresión “*Riesgo de muerte con el uso de beta estimulantes de vida media larga (LABA)*”, debe encontrarse incluida en las Precauciones y Advertencias de todos los productos que incluyen como principio activo un LABA, independientemente si tiene aprobada o no la indicación en Asma.

3.10.2. NOVOSEVEN®

Radicado : 14064967
Fecha : 2014/07/09
Interesado : Fundación Cardiovascular de Colombia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar si el medicamento Novoseven® de 1 y 2 mg cuya indicación INVIMA es:

Indicaciones: Tratamiento de episodios de hemorragia y para la prevención de la hemorragia en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos dentro de los siguientes grupos: VIII o IX >5BU. En pacientes con hemofilia congénita en los que se prevé una alta respuesta anamnésica a la administración de factor VIII o factor IX. En pacientes con hemofilia adquirida. En pacientes con deficiencia congénita en factor VII. En pacientes con trombostenia de glanzmann con anticuerpos y refractarios anterior o actualmente a las transfusiones de plaquetas. Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Esta indicación incluye aquellos deficit de factores del complejo de protrombina adquiridos por hemorragia masiva perioperatoria.

Lo anterior teniendo en cuenta que la indicación no es clara en principio, cuando establece que el medicamento Novoseven® está autorizado en el tratamiento de episodios de hemorragia. Podría entenderse que su indicación no es solo para pacientes con déficit congénito de factores del complejo de protombina, más aun cuando existe evidencia científica de su uso en pacientes con hemorragia peri operatoria

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclara la indicación para el producto Novoseven®, en el sentido de especificar que se encuentra aprobado tanto para el tratamiento de episodios de hemorragia, como para la prevención de la hemorragia en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos, únicamente en los grupo que se especifican dentro de la misma indicación. Es decir, que la indicación “*deficit de factores del complejo de protrombina adquiridos por hemorragia masiva perioperatoria*” no se encuentra incluida en las indicaciones aprobadas por el INVIMA para el producto de la referencia.

3.10.3. ENOXAPARINA

Radicado : 14061182
Fecha : 27/06/2014
Interesado : Luz Maritza Méndez Villate

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Derecho de petición, solicitando los siguientes puntos:

- 1.) Confirmar si el siguiente concepto de Comisión Revisora emitido en el Acta No. 07 de 2005, numeral 2.4.19., continua aplicándose en la actualidad:

“...Con respecto a la controversia que se ha suscitado por la clasificación de la Enoxaparina, para efecto de su evaluación para otorgamiento de registro sanitario, la comisión revisora se permite conceptual lo siguiente: Analizada la literatura técnico-científica, producida internacionalmente por los medios competentes, en especial OMS, OPS y FDA y revisada las característica que define un producto biológico, se llega a la conclusión que la Enoxaparina a pesar de su origen, ha sufrido durante su proceso de producción un sin número de modificaciones fisicoquímicas y de purificación que transforman su condición inicial, de tal suerte que no encontramos apropiado clasificarla como producto biológico.”

- 2.) En caso afirmativo ¿se puede solicitar registro sanitario para la Enoxaparina directamente, sin necesidad de solicitar previamente Evaluación farmacológica?

Se tiene entendido, que algunas Enoxaparinas que actualmente se comercializan en Colombia, con base en este concepto han sido registradas sin necesidad de Evaluación farmacológica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que si bien los productos con principio activo enoxaparina no son considerados productos biológicos, la Sala considera que si se deben allegar estudios que permitan demostrar la actividad del mismo, previa solicitud de Registro Sanitario.

3.10.4. OCTAGAM® 5 y 10%

Radicado : 14056283
Fecha : 13/06/2014
Interesado : Angélica Milena López

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Derecho de petición, solicitando lo siguiente:

Conceptuar con respecto a: Homologación de indicaciones del Medicamento **Octagam® 5%** (Registro sanitario INVIMA 2008M-0008426, INVIMA 2008M-0008416, INVIMA 2008M-0008417) y **Octagam® 10%** (Registro Sanitario INVIMA 2012M-0013018, INVIMA 2012M-0013104, INVIMA 2012M.0013122, INVIMA 2012M-0013103) quedando aprobadas para ambas concentraciones:

Terapia sustituida en:

Síndrome de inmunodeficiencia primaria tales como:

- Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congenitas
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencias combinadas severas
- Síndrome de Wiskott Aldrich
- Mieloma o leucemina linfática crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
- Niños con sida congénito que han tenido repetitivas infecciones bacterianas

Efectos inmunomodulatorio:

- Púrpura trombocitopénica idiopática en adultos o niños con alto riesgo de sangría o antes de una cirugía para corregir el recuento de las plaquetas. Síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Kawasaki, trasplante de médula ósea alogénica.
- Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI)
- Esclerosis múltiple de recaída-remisión posparto (RRMS)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda unificar las Indicaciones para los productos **Octagam® 5%** (Registro sanitario INVIMA 2008M-0008426, INVIMA 2008M-0008416, INVIMA 2008M-0008417) y **Octagam® 10%** (Registro sanitario INVIMA 2012M-0013018, INVIMA 2012M-0013104, INVIMA 2012M.0013122, INVIMA 2012M-0013103), quedando así:

Terapia sustituida en:

Síndrome de inmunodeficiencia primaria tales como:

- Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congénitas
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencias combinadas severas
- Síndrome de Wiskott Aldrich
- Mieloma o leucemia linfática crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
- Niños con sida congénito que han tenido repetitivas infecciones bacterianas

Efectos inmunomodulatorio:

- Púrpura trombocitopénica idiopática en adultos o niños con alto riesgo de sangría o antes de una cirugía para corregir el recuento de las plaquetas. Síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Kawasaki, trasplante de médula ósea alogénica.
- Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI)
- Esclerosis múltiple de recaída-remisión posparto (RRMS)

3.10.5. TRAMAL® 50 mg CÁPSULAS
TRAMAL® SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/2 mL
TRAMAL® SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/mL
TRAMAL® GOTAS
TRAMAL® LONG 100 mg.

Acta No. 14 de 2014

Página 334 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**TRAMAL® LONG 50 mg.
TRAMAL® LONG 150 mg.**

Radicado : 14069811
Fecha : 22/07/2014
Interesado : Libardo Cárdenas Giraldo

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, sea aclarada el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.3.4, en el sentido de conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias y su aplicabilidad para el principio activo (Tramadol clorhidrato) en todas sus formas farmacéuticas reportadas en el acta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, aplican para el principio activo tramadol clorhidrato en todas las formas farmacéuticas reportadas en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.3.4., incluido el producto **TRAMAL 50 mg. CÁPSULAS.**

Siendo las 16:00 del día 17 de julio de 2014, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MARIO FRANCISCO GUERRERO
GARCÍA PABÓN**
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

Revisó: ALVARO MUÑOZ ESCOBAR,
**Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora**

Acta No. 14 de 2014

Página 336 de 336

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014