

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 02

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

02, 03, 04 Y 05 DE FEBRERO DE 2015

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN
 - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD
 - 3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN
 - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN
 - 3.11. CONSULTAS Y OTROS
 - 3.12. ACLARACIONES Y CORRECCIONES

Acta No. 02 de 2015

Página 1 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

En cumplimiento del Artículo 13 de la Resolución No. 2014033531 del 15 de octubre de 2014, los Miembros de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora por unanimidad designan como Presidente de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora al doctor Jorge Olarte Caro.

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

3.1.1.1. GENTINIB

Expediente : 20085102
Radicado : 2014147860
Fecha : 2014/11/12
Interesado : Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de bosutinib como monohidrato
Cada tableta recubierta contiene 500 mg de bosutinib como monohidrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Presentaciones:

Indicaciones: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o los excipientes. Insuficiencia hepática

Precauciones y Advertencias:

Alteraciones de la función hepática: Bosutinib se ha evidenciado que puede aumentar las transaminasas séricas (ALT, AST), principalmente al comienzo del tratamiento (3 primeros meses).

Por lo anterior es recomendable realizar pruebas de función hepática pre-tratamiento y sucesivamente cada mes, los tres primeros meses, y/o de acuerdo a criterio clínico.

Si se presenta aumento de transaminasas se deberá interrumpir temporalmente el Bosutinib y una vez se normalicen, reanudar, o a criterio clínico, suspenderlo definitiva.

Si el incremento en las transaminasas, se acompaña de aumentos simultáneos de bilirrubina, pueden indicar lesión hepática inducida por el fármaco.

Acta No. 02 de 2015

Página 3 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El tratamiento con bosutinib se asocia con diarrea y vómito, entonces en los pacientes con estas condiciones clínicamente importantes, se debería tener precaución y solo administrarse según riesgo-beneficio. Además se debe administrar un fármaco antidiarreico y/o antiemético con reposición de líquidos. Estos efectos son reversibles si se interrumpe temporalmente el Bosutinib o se reduce la dosis. Debe evitarse la administración simultánea de la domperidona, por potenciar la probabilidad de prolongar el QT e inducir arritmias del tipo “torsade de pointes” .

|||||||

|0

Mielosupresión: Bosutinib puede originar este cuadro con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Los recuentos sanguíneos semanales se requieren durante el primer mes, y luego mensualmente, o según criterio médico. Esta condición es igualmente reversible con la suspensión o reducción de la dosis.

Retención de líquidos: Puede asociarse esta condición con la administración del Bosutinib y se deberá monitorizar la aparición de derrame pleural o pericárdico, y edema pulmonar. Es igualmente reversible.

Lipasa sérica: Si se aumenta la lipasa y hay presencia de síntomas abdominales, el tratamiento debe interrumpirse y descartar pancreatitis.

Potencial proarrítmico: QT prolongado se ha observado en trazados EKG sin arritmia concomitante. Es necesario tener precaución en pacientes con antecedentes o riesgo de prolongación del QTc, y cardiopatía no controlada como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable, bradicardia importante, o toma de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT (azoles, antiarrítmicos etc). La hipocalcemia o la hipomagnesemia potencian este efecto. Se recomienda monitorizar el EKG pre-tratamiento, y cuando a criterio médico se indique. Antes de administrar Bosutinib se corregirá, si es necesario, la hipopotasemia o la hipomagnesemia, monitorizando sus niveles periódicamente.

Insuficiencia renal: La administración prolongada del Bosutinib puede provocar disminución clínicamente importante de la función renal en pacientes con LMC. Se deberá entonces evaluar la función renal pre-tratamiento y supervisarla rigurosamente durante el mismo, vigilando estrechamente los pacientes con factores de riesgo para disfunción renal: uso de medicamentos con potencial nefrotóxico, como diuréticos, IECA, BRAs y AINEs.

Es deseable reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. La creatinina se puede incrementar al inicio del tratamiento, e igualmente el (AUC) del Bosutinib en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa.

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores o inductores del CYP3A. Igualmente el consumo de Jugo de toronja).

Advertencias: Infecciones: El Bosutinib predispone a la aparición de infecciones bacterianas, micóticas, vírales o por protozoos

Reacciones adversas:

Diarrea, náusea, dolor abdominal, vómito, trombocitopenia, neutropenia, anemia, fatiga, pirexia, cefalea, tos, rash. Puede ocurrir elevación de las transaminasas, bilirrubinas totales y fosfatasa alcalina como signos de hepatotoxicidad que es reversible una vez se discontinúa el bosutinib. Se ha reportado retención de fluidos que puede manifestarse como efusiones pleurales o pericárdicas, edema pulmonar o periférico

Interacciones:

Inhibidores del CYP3A. Evitar el uso concomitante: ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, troleandomicina, claritromicina, telitromicina, boceprevir, telaprevir, mibefradilo, nefazodona, conivaptán, zumo de toronja.

Algunos inhibidores moderados del CYP3A son: fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, dronedarona, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, tofisopam, ciprofloxacino. Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de bosutinib.

Inductores del CYP3A: Evitar el uso concomitante: rifampicina, fenitoína, carbamacepina, hierba de San Juan, rifabutina, fenobarbital o inductores moderados del CYP3A: bosentán, nafcilina, efavirenz, modafinilo, etravirina. Pueden disminuir la concentración plasmática de Bosutinib.

Inhibidores de bomba de protones (IBP): Considerar la alternativa de antiácidos, distanciando los momentos de administración (día-noche).

Antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT: El Bosutinib debe usarse con precaución en los pacientes que tengan o que puedan presentar una prolongación del intervalo QT: antiarrítmicos como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol. Otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, como: cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona y moxifloxacino Estudios *in vitro* sugieren que el bosutinib podría aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que sean sustratos de la gp-P, tales como

digoxina, colchicina, tacrolimus y quinidina; agentes quimioterápicos como etopósido, doxorubicina y vinblastina; medicamentos inmunosupresores; corticoides como dexametasona; antirretrovirales inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y administración:

Dosificación recomendada:

500 mg orales una vez al día con los alimentos. El tratamiento se debe continuar hasta que aparezca progresión de la enfermedad o intolerancia del paciente. Si han transcurrido 12 horas de olvido omitir esa dosis y tomar normalmente la dosis del día siguiente.

Dosis Escalonada:

Pacientes con respuesta hematológica adecuada en la semana 8 o citogenética en la semana 12, se puede considerar un aumento en la dosis a 600 mg una vez al día con las comidas, siempre y cuando no presenten reacciones adversas mayores, y que estén tomando 500 mg al día.

Ajustes de dosis cuando se presentan reacciones adversas no hematológicas:

Transaminasas hepáticas elevadas:

Si la elevación de las transaminasas hepáticas es mayor de 5 veces al límite superior normal (LSN), se debe suspender el Bosutinib hasta que la recuperación sea menor o igual a $2,5 \times \text{LSN}$ y entonces se reanuda a una dosis de 400 mg una vez al día. Se deberá descontinuar si la recuperación tarda más de 4 semanas.

Si la elevación de transaminasas es mayor o igual a 3 veces el LSN y ocurre simultáneamente con elevaciones de bilirrubina superior a $2 \times \text{LSN}$ y fosfatasa alcalina inferior a $2 \times \text{LSN}$, se debe suspender el bosutinib.

Diarrea: Para CTCAE (por sus términos en inglés: Common Terminology Criteria for Adverse Events) de diarrea grado 3-4 (Grado 3: Severa o medicamento significativo pero que no amenaza la vida inmediatamente; indica o prolonga la hospitalización; induce discapacidad; limita el autocuidado. Grado 4: Amenaza la vida y requiere intervención urgente) (en el caso específico de diarrea: aumento mayor o igual a 7 deposiciones/día más de la línea de base/tratamiento previo), el bosutinib puede ser suspendido hasta que la recuperación este en un grado menor o igual a 1 (Grado: 1 Síntomas leves, que implican tan solo observación clínica o diagnóstica; no está

indicada la intervención). Una vez suceda esto el bosutinib puede reanudarse a una dosis de 400 mg una vez al día.

Por toxicidad no hematológica clínicamente significativa moderada o grave, se deberá suspender el bosutinib hasta que la toxicidad se haya resuelto; entonces considerar la reanudación del bosutinib a una dosis de 400 mg una vez al día. Si es clínicamente apropiado, considerar aumentar la dosis a 500 mg una vez al día.

Ajustes de la dosis para mielosupresión:

Se describen las reducciones de dosis por neutropenia y trombocitopenia severa o persistente a continuación.

Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

- Si el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) es menor a $1000 \times 10^6/L$ o las plaquetas inferiores a $50.000 \times 10^6/L$: Suspender el Bosutinib hasta que el RAN sea mayor o igual a $1000 \times 10^6/L$ y las plaquetas sean mayores o iguales a $50.000 \times 10^6/L$.
- Si se produce recuperación dentro de las 2 semanas, reanudar el tratamiento con Bosutinib a la misma dosis.
- Si el hemograma se mantiene bajo durante más de 2 semanas después de su recuperación, reducir la dosis en 100 mg y reanudar el tratamiento.
- Si se repite la citopenia, reducir la dosis por un período adicional de 100 mg y reanudar el tratamiento.

Las dosis de menores de 300 mg/día no han sido evaluadas

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el bosutinib es un antineoplásico y pertenece al grupo de riesgo de acuerdo con lo conceptualizado en el Acta No. 19 de 2002, numeral 2.3.13., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un estudio farmacocinético in vivo comparativo.

3.1.1.2. KEYTRUDA® 50 mg

Expediente : 20085509

Radicado : 2014152170

Acta No. 02 de 2015

Página 7 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/11/21
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S
Fabricante : Schering-Plough (Brinny) Co.

Composición: Cada vial contiene pembrolizumab 50 mg

Forma farmacéutica: Cada vial contiene pembrolizumab 50 mg

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

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

Precauciones y Advertencias:

Reacciones adversas inmunomediadas:

Reacciones adversas inmunomediadas ocurrieron en pacientes que recibieron Keytruda®. En estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de Keytruda®, administración de corticosteroides y cuidado de soporte.

Para las reacciones adversas inmunomediadas sospechadas, garantice una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Basado en la severidad de la reacción adversa, suspenda provisionalmente Keytruda® y administre corticosteroides. Luego de la mejoría a Grado 1 o menos, inicie la disminución gradual del corticosteroide y continúe su disminución durante al menos 1 mes. Reinicie la administración de Keytruda® si la reacción adversa continúa en Grado 1 o menos después de la discontinuación de los corticosteroides. Si ocurre otro episodio de una reacción adversa severa, descontinúe Keytruda® de forma permanente.

Neumonitis inmuno-mediada:

La neumonitis se ha reportado en pacientes recibiendo Keytruda®. Monitoree a los pacientes para signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evalúe con imágenes radiográficas. Excluya otras causas de neumonitis, y maneje el tratamiento de acuerdo con las guías proporcionadas anteriormente. Administre corticosteroides, detenga la administración de Keytruda® por neumonitis moderada (Grado 2), y descontinúe de forma permanente Keytruda® por neumonitis severa (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Acta No. 02 de 2015

Página 8 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Colitis inmuno-mediada:

La colitis se ha reportado en pacientes recibiendo Keytruda®. Monitoree a los pacientes para signos y síntomas de colitis. Excluya otras causas de colitis, y maneje el tratamiento de acuerdo con las guías proporcionadas anteriormente. Administre corticosteroides, detenga la administración de Keytruda® por colitis moderada (Grado 2) o severa (grado 3), y descontinúe de forma permanente Keytruda® por colitis que amenace la vida (Grado 4).

Hepatitis inmuno-mediada:

La hepatitis se ha reportado en pacientes que recibieron Keytruda®. Monitoree los pacientes para cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique basado en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis. Excluya otras causas de hepatitis, y maneje el tratamiento de acuerdo con las guías proporcionadas anteriormente. Administre corticosteroides y, basado en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, detenga o descontinúe Keytruda®.

Trastornos tiroideos inmuno-mediados:

Se han reportado trastornos tiroideos en pacientes recibiendo Keytruda® y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por lo tanto, monitoree a los pacientes para cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado basado en la evaluación clínica) y signos clínicos y síntomas de trastornos tiroideos. Administre corticosteroides, detenga la administración de Keytruda® por hipertiroidismo severo (Grado 3), y descontinúe de forma permanente el Keytruda® por hipertiroidismo que amenace la vida (Grado 4). Trate los síntomas de hipertiroidismo como corresponda. El hipotiroidismo aislado se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides.

Reacciones adversas:

Experiencia de estudios clínicos:

La seguridad y eficacia de Keytruda® se investigó en un estudio abierto, no controlado (tres cohortes definidos de P001) para el tratamiento del melanoma no-resecable o metastásico. La seguridad se describe para una población agrupada de 411 pacientes (estudiados a través de tres dosis; 2 mg/kg cada 3 semanas y 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas) que fueron tratados previamente con ipilimumab (n=221) o sin experiencia

al tratamiento con ipilimumab (n=190). La duración promedio del tratamiento fue de 239 días (rango 1-750 días) incluyendo 115 pacientes tratados durante más de un año.

Keytruda® se discontinuó debido a las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 3% de los pacientes que recibieron una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas.

Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis ocurrieron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda® en una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas. De estos EAS relacionados con el tratamiento, aquellos que ocurrieron en más de un paciente (de 162) fueron: hipofisitis (n=2) y colitis (n=2). Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más comunes (reportadas en >10% de pacientes) incluyeron artralgia, diarrea, fatiga, náuseas, prurito y erupción cutánea.

La tabla 1 presenta las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes que recibieron Keytruda® en una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas.

Tabla 1: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en $\geq 5\%$ de los pacientes con melanoma no-resecable o metastásico

Reacción adversa	KEYTRUDA® 2 mg/kg cada tres semanas n=162	
	Todos los grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo	9	0
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	15	1
Nauseas	11	1
Vómito	6	1
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Astenia	6	0
Escalofríos	6	0
Fatiga	30	4
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito	9	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	15	0
Mialgia	6	0
Trastornos del Sistema Nervioso		
Dolor de cabeza	6	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	10	0
Disnea	7	1
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Eritema	6	0
Prurito	23	0
Erupción cutánea	20	0
Vitiligo	9	0

* No se reportaron reacciones adversas relacionadas con el tratamiento grado 5. De las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento $\geq 5\%$, ninguna fue reportada como grado 4.

Todas las dosis estudiadas:

En los 411 pacientes estudiados a través de las tres dosis (2 mg/kg cada 3 semanas y 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas), el perfil de seguridad agrupado fue generalmente similar al observado para el subconjunto de pacientes que recibieron la dosis recomendada de 2 mg/kg cada 3 semanas. En esta población de dosis agrupada, Keytruda® se discontinuó por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 4% de los pacientes y los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta los 90 días después de la última dosis ocurrieron en el 9%

Acta No. 02 de 2015

Página 11 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

de los pacientes. De estos EAS relacionados con el tratamiento, aquellos que ocurrieron en más de 1 paciente fueron: hipertiroidismo (n=2), hipofisitis (n=2), colitis (incluyendo colitis microscópica) (n=5), náuseas (n=2), vómito (n=2), pirexia (n=4), deshidratación (n=2), estado confusional (n=2), insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) (n=4), disnea (n=2) y neumonitis (n=3).

En general, el perfil de seguridad fue similar entre los pacientes tratados previamente con ipilimumab y los pacientes sin experiencia al tratamiento con ipilimumab.

Reacciones adversas potencialmente inmuno-mediadas seleccionadas:

La tabla 2 presenta las reacciones adversas potencialmente inmuno-mediadas, seleccionadas relacionadas con el tratamiento que ocurrieron en pacientes que recibieron Keytruda®.

En el grupo de 411 pacientes, algunos reportaron erupciones cutáneas que pudieron ser inmunomediadas. Las siguientes reacciones adversas potencialmente inmuno-mediadas adicionales se reportaron en menos del 1% de los pacientes: nefritis, hipofisitis, y uveitis.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacocinéticas de medicamentos con Keytruda®. Debido a que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones farmacológicas metabólicas.

El uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el Keytruda® se debería evitar debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia de Keytruda®. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores se pueden utilizar después del inicio de Keytruda® para tratar la reacciones adversas inmunomediadas.

Dosificación y Grupo Etario:

General:

La dosis recomendada de Keytruda® es de 2 mg/kg administrada por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes se deberían tratar con Keytruda® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses seguido por la reducción del

tumor). Los pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad deberían permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis:

Detener la administración de Keytruda® en caso de reacciones adversas potencialmente inmuno-mediadas, incluyendo:

- Neumonitis - moderada (Grado 2; Instituto Nacional de Cancerología de EE.UU.- Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (NCI-CTCAE v.3))
- Colitis - moderada o severa (Grado 2 o 3)
- Hipertiroidismo - severo (Grado 3)
- Hepatitis asociada con:
 - Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (ULN por sus siglas en inglés) o bilirrubina total >1,5 a 3 veces el ULN.

Reanudar la administración de Keytruda® en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperaron a Grado 0-1.

Descontinuar Keytruda® de forma permanente:

- Si la dosis de corticosteroides no se puede reducir a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día
- Si una toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de las 12 semanas después de la última dosis de Keytruda®.
- Si ocurre otro episodio de alguna toxicidad severa
- Debido a reacciones adversas, incluyendo:
 - Toxicidad que amenaza la vida (Grado 4)
 - Neumonitis potencialmente inmunomediada - severa o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)
 - Hepatitis potencialmente inmunomediada asociada con:
 - AST o ALT >5 veces el ULN o bilirrubina total >3 veces el ULN
 - Para pacientes con metástasis hepática que comienzan tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT aumenta $\geq 50\%$ con relación al valor basal y dura ≥ 1 semana
- Reacciones relacionadas con la infusión - severa o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)

Preparación y administración:

Acta No. 02 de 2015

Página 13 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Permitir que el vial de Keytruda® alcance la temperatura ambiente.
- Previo a la reconstitución, el vial de polvo liofilizado puede estar por fuera de refrigeración (temperaturas de/o por debajo de 25°C) hasta por 24 horas.
- Agregar de forma aséptica 2,3 mL de agua estéril para inyección para producir una solución de 25 mg/mL (pH 5,2-5,8) de Keytruda®.
- Para evitar la formación de espuma, insertar el agua a lo largo de las paredes del vial y no directamente en el polvo liofilizado.
- Girar lentamente el vial para permitir la reconstitución del polvo liofilizado. Dejar que transcurran hasta 5 minutos para que desaparezcan las burbujas. No agitar los viales.
- Los productos farmacéuticos parenterales se deberían inspeccionar visualmente para material particulado y alteraciones en el color antes de la administración. Keytruda® reconstituido es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Deseche el vial reconstituido si se observan partículas extrañas diferentes a partículas proteínicas traslúcidas a blancas.
- Retirar el volumen requerido hasta 2 mL (50 mg) de Keytruda® y transferir a una bolsa de infusión intravenosa que contiene cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5% (dextrosa) para preparar una solución diluida con una concentración final que varía de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante una inversión suave.
- No congelar la solución de infusión.
- El producto no contiene preservante. El producto reconstituido y/o diluido debe ser usado inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, las soluciones reconstituidas y diluidas de Keytruda® se pueden almacenar a temperatura ambiente durante un tiempo acumulado hasta de 8 horas. Las soluciones reconstituidas y diluidas de Keytruda® también se pueden almacenar bajo refrigeración entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la reconstitución de Keytruda® hasta completar la infusión no debería exceder las 24 horas. Si es refrigerado, permitir que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente previo a su uso.
- Administrar la solución de infusión por vía intravenosa durante 30 minutos utilizando un filtro en línea o de adición estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas de 0,2 a 5 µm.
- No coadministrar con otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el vial debido a que el producto no contiene preservante.

Pacientes pediátricos:

La seguridad y eficacia de Keytruda® en niños menores de 18 años de edad aún no se han establecido.

Pacientes geriátricos:

Acta No. 02 de 2015

Página 14 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

No se reportaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (65 años y mayores) y pacientes más jóvenes (menores de 65 años). El ajuste de dosis no es necesario en esta población.

Deterioro renal:

El ajuste de la dosis no es necesario para pacientes con deterioro renal leve a moderado. Keytruda® no ha sido estudiado en pacientes con deterioro renal severo.

Deterioro hepático:

El ajuste de la dosis no es necesario para pacientes con deterioro hepático leve. Keytruda® no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático moderado o severo.

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
- Declarar como nueva entidad química al principio activo Pembrolizumab según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto versión 062014
- Información para prescribir versión 062014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que la solicitud de aprobación está basada en los resultados estratificados de la cohorte de un estudio fase II de comparación de dosis, en el cual se detectaron reacciones adversas severas inmunomediadas entre otras, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que este estudio no es suficiente para demostrar la seguridad y eficacia del producto de la referencia en la indicación propuesta; por lo tanto, la Sala considera que el interesado debe presentar estudios fase III comparativos y con un tiempo de seguimiento de mayor duración.

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

Acta No. 02 de 2015

Página 15 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20077347
Radicado : 2014061138/2014135768/2015003719
Fecha : 2014/10/21
Interesado : Biomarin Colombia Ltda
Fabricante : Biomarin Pharmaceutical INC

Composición: Cada mL de Vimizim® solución concentrada para infusión contiene 1 mg de elosulfasa alfa

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Presentaciones: Caja por un frasco vial de vidrio borosilicato tipo I x 5 mL de Solución Concentrada 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

Acta No. 02 de 2015

Página 16 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

Acta No. 02 de 2015

Página 17 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómito, dolor bucofaríngeo, 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 (ml/h)	Paso 4 45-60 minutos (ml/h)	Paso 5 60-75 minutos (ml/h)	Paso 6 75-90 minutos (ml/h)	Paso 7 Más de 90 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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014008737 generado por concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.1.2., para seguir con 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.

Mediante radicado 2015003719 el interesado presenta alcance al radicado de la referencia con el fin de allegar:

- Se adjunta carta por la cual la Comisión Federal para la protección contra riesgos sanitarios de la Secretaría de Salud de México – COFEPRIS, otorga el permiso de importación al producto de la referencia, para el cual se encuentra en curso la solicitud de evaluación farmacológica en Colombia, radicada bajo número 2014061138
- Allegamos copia del Diario oficial de Brazil, en el cual se evidencia la aprobación de Registro Sanitario para el producto en dicho país.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada mL de Vimizim® solución concentrada para infusión contiene 1 mg de elosulfasa alfa.

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Presentaciones: Caja por un frasco vial de vidrio borosilicato tipo I x 5 mL de Solución Concentrada para Infusión

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus componentes.

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 ≥ 10 % de los pacientes tratados con Vimizim y el ≥ 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 bucofaríngeo, 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 (ml/h)	Paso 4 45-60 minutos (ml/h)	Paso 5 60-75 minutos (ml/h)	Paso 6 75-90 minutos (ml/h)	Paso 7 Más de 90 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

Norma Farmacológica: 8.2.7.0.N160

La Sala considera que el interesado debe excluir del inserto y de la Información para prescribir del ítem de posología lo referente a la administración en el hogar teniendo en cuenta las múltiples reacciones de hipersensibilidad severas que

pueden presentarse en cualquier época durante el tratamiento y ajustar las contraindicaciones a las aprobadas en el presente concepto

Asimismo, la Sala considera que el principio activo elosulfasa no puede declararse como nueva entidad química, teniendo en cuenta que la molécula tiene la misma estructura que la enzima natural.

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

3.1.1.4. DUAVIVE® 0.45 mg/20 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20077343
Radicado : 2014061125/2014147196
Fecha : 2014/11/11
Interesado : Pfizer S.A.S.
Fabricante : Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Composición: Cada tableta recubierta contiene estrógenos conjugados 0.45 mg/ 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.

Acta No. 02 de 2015

Página 25 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Disfunción hepática o hepatopatía confirmadas
- Deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina confirmada u otras enfermedades trombofílicas confirmadas
- Embarazo, mujeres que pueden quedar embarazadas y madres lactantes

Precauciones y advertencias:

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		

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
Trastornos Vasculares				Eventos tromboembólicos venosos (incluida trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolismo pulmonar y trombosis de vena retiniana)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal			
Trastornos hepato biliares			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		

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

Acta No. 02 de 2015

Página 29 de 717

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 Auto No. 2014008641, generado por concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.1.3., para continuar con la 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 recomienda negar el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la relación riesgo beneficio no es favorable, debido a que se requiere su uso por periodos prolongados de tiempo, con riesgos potenciales para las pacientes como problemas cardiovasculares, neoplásico y neurológicos.

3.1.1.5. ISTODAX®

Expediente : 20085369
Radicado : 2014150512
Fecha : 2014/11/19
Interesado : Celgene Corporation
Fabricante : Baxter Oncology GmbH

Composición: Cada frasco ampolla contiene romidepsin 10 mg

Forma farmacéutica: Polvo

Presentaciones: Caja por un frasco vial + diluyente

Indicaciones: Tratamiento de linfoma cutáneo de células T (CTCL) en pacientes que han recibido por lo menos una terapia sistémica anterior.

Tratamiento de linfoma de células T periféricas (PTCL) en pacientes que han recibido por lo menos una terapia sistémica anterior.

Contraindicaciones: Ninguna

Acta No. 02 de 2015

Página 30 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento con Istodax ha estado vinculado a trombocitopenia, leucopenia (neutropenia y linfopenia) y anemia; por lo tanto, monitorear estos parámetros hematológicos durante el tratamiento con Istodax y modificar la dosis según sea necesario.

Se han observado cambios electrocardiográficos (ECG). Considerar precauciones de monitoreo cardiovascular en pacientes con síndrome de QT largo congénito, antecedentes de enfermedad cardiovascular significativa y pacientes que toman productos medicinales que conducen a una prolongación significativa del QT. Asegurar que el potasio y el magnesio estén dentro del rango normal antes de la administración de Istodax.

Istodax puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Informar a las mujeres acerca del peligro potencial para el feto y recomendarles que eviten el embarazo mientras reciben Istodax.

En pacientes con síndrome QT largo congénito, pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular significativa y pacientes que toman medicinas anti arrítmicas o productos medicinales que conducen a una prolongación significativa del QT, se deben considerar precauciones de monitoreo cardiovascular apropiadas, tales como monitoreo de electrolitos y ECG basal y en forma periódica durante el tratamiento.

El potasio y el magnesio deben estar dentro del rango normal antes de la administración de Istodax.

Síndrome de lisis tumoral:

Se ha informado síndrome de lisis tumoral (TLS) en 1% de los pacientes con CTCL en etapa tumoral y 2% de los pacientes con PTCL en etapa III/IV. Se debe monitorear de cerca a los pacientes con enfermedad en etapa avanzada o carga tumoral alta, se deben tomar precauciones apropiadas y se debe iniciar el tratamiento según corresponda.

Advertencias:

Se han informado infecciones serias y a veces fatales durante el tratamiento y dentro de los 30 días después del tratamiento con Istodax.

Acta No. 02 de 2015

Página 31 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se ha informado síndrome de lisis de tumoral durante el tratamiento con Istodax. Se debe monitorear de cerca a los pacientes con enfermedad en etapa avanzada o carga tumoral alta y se deben tomar las precauciones apropiadas.

Hematológicas

El tratamiento con Istodax puede causar trombocitopenia, leucopenia (neutropenia y linfopenia) y anemia; por lo tanto; deben monitorearse estos parámetros hematológicos durante el tratamiento con Istodax, y se debe modificar la dosis, según sea necesario.

Infección:

Se han informado infecciones serias y a veces fatales, incluidas neumonía y sepsis en estudios clínicos con Istodax, estos pueden ocurrir durante el tratamiento y dentro de los 30 días después del tratamiento, y el riesgo de infecciones que ponen en peligro la vida puede ser más alto en pacientes con antecedentes de quimioterapia extensa o intensiva.

Cambios electrocardiográficos:

Se han informado varios cambios morfológicos emergentes del tratamiento en los ECG (incluidos cambios en las ondas T y en el segmento ST) en estudios clínicos. Se desconoce la significativa clínica de estos cambios.

Uso en embarazo:

No hay estudios adecuados y bien controlados de Istodax en mujeres embarazadas. No obstante, sobre la base de su mecanismo de acción y hallazgos en animales, Istodax puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción en animales, Romidepsin fue embriocida y tuvo como resultado efectos adversos en el feto en desarrollo a exposiciones por debajo de aquellas en pacientes a la dosis recomendada de 14 mg/m²/semana. Si este fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma Istodax, se debe informar a la paciente del potencial peligro para el feto.

Reacciones adversas:

Linfoma cutáneo de células T:

Se evaluó la seguridad de Istodax en 185 Pacientes con CTCL en 2 estudios clínicos de rama única en los cuales los pacientes recibieron una dosis inicial de 14 mg / m². La

duración media del tratamiento en estos estudios fue de 5,6 meses (rango: < 1 a 83,4 meses)

Reacciones Adversas más comunes:

La tabla 1 resume las reacciones adversas más frecuentes (>20%) independientemente de la causalidad usando, los criterios de terminología comunes para eventos adversos del INC de los EEUU (NCI-CTCAE, v 3.0)

Tabla 1. Reacciones adversas que ocurren > 20% de los pacientes en cualquiera de los estudios de CTCL (N=185)

Anemia	19 (19)	3(3)	60 (72)	13 (16)
Trombocitopenia	17 (17)	0	54 (65)	12 (14)
Disgeusia	15 (15)	0	33 (40)	0
Constipación	12 (12)	2(2)	32 (39)	1 (1)
Neutropenia	11 (11)	4(4)	47 (57)	22 (27)
Hipotensión	7 (7)	3(3)	19 (23)	3 (4)
Prurito	7 (7)	0	26 (31)	5 (6)
Hipocalcemia	6 (6)	0	17 (20)	2 (2)
Dermatitis/Dermatitis exfoliativa	4 (4)	1(<1)	22 (27)	7 (8)
Hipocalcemia	4 (4)	0	43 (52)	5 (6)
Leucopenia	4 (4)	0	38 (46)	18 (22)
Linfopenia	4 (4)	0	47 (57)	31 (37)
Aumento de alanina aminotransferasa	3 (3)	0	18 (22)	2(2)
Aumento de aspartato aminotransferasa	3 (3)	0	23 (28)	3 (4)
Hipoalbuminemia	3 (3)	1(<1)	40 (48)	3 (4)
Cambios en onda ST-T del electrocardiograma	2 (2)	0	52 (63)	0
Hiperglucemia	2 (2)	2(2)	42(51)	1 (1)
Hiponatremia	1 (<1)	1(<1)	17 (20)	2 (2)
Hipermagnesemia	0	0	22 (27)	7 (8)
Hipofosfatemia	0	0	22 (27)	8 (10)
Hiperuricemia	0	0	27 (33)	7(8)

Reacciones adversas serias:

Las infecciones constituyeron el tipo más común de SAE informado en ambos estudios; 8 pacientes (8%) en el Estudio 1 y 26 pacientes (31%) en el Estudio 2 experimentaron una infección seria. Las reacciones adversas serias informadas en > 2% de los pacientes en el Estudio 1 fueron sepsis y pirexia (3%). En el Estudio 2 las reacciones adversas serias en >2% de los pacientes fueron fatiga (7%), arritmia supraventricular, infección de la vía central, neutropenia (6%), hipotensión, hiperuricemia, edema (5%), arritmia ventricular, trombocitopenia, náuseas, leucopenia, deshidratación, pirexia,

Acta No. 02 de 2015

Página 34 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

aspartato aminotransferasa elevada, sepsis, infección relacionada con el catéter, hipofosfatemia y disnea (4%). La mayoría de las muertes se debieron a la progresión de la enfermedad. En el Estudio 1, hubo dos muertes por insuficiencia cardiopulmonar e insuficiencia renal aguda. En el Estudio 2, hubo seis muertes por infección (4), isquemia miocárdica y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Discontinuaciones:

La discontinuación por un evento adverso ocurrió en 21% de los pacientes en el Estudio 1 y en 11 % en el Estudio 2. Las discontinuaciones que tuvieron lugar en por lo menos 2% de los pacientes en cualquiera de los estudios incluyeron infección, fatiga, disnea, prolongación del QT e hipomagnesemia

Linfoma de células t periféricas:

La seguridad de Istodax se evaluó en 178 pacientes con PTCL en un estudio central realizado por el patrocinante (Estudio 3) y un estudio secundario patrocinado por el NCI (Estudio 4) en los cuales los pacientes recibieron una dosis inicial de 14 mg/m². La duración media de tratamiento y la cantidad de ciclos en estos estudios fue de 5,6 meses y 6 ciclos.

Reacciones adversas comunes:

La Tabla 2 resume las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) independientemente de la causalidad, usando los NCI-CTCAE, versión 3.0. Los datos de EA se presentan por separado para el Estudio 3 y el Estudio 4. Las anomalías de laboratorio informadas comúnmente ($\geq 10\%$) como reacciones adversas están incluidas en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones adversas que tuvieron lugar en ~1 0% de los pacientes con PTCL en el Estudio 3 e incidencia correspondiente en el Estudio 4 (N=178)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Astenia/Fatiga	72 (55)	11 (8)	36 (77)	9 (19)
Pirexia	46 (35)	7 (5)	22 (47)	8 (17)
Escalofríos	14 (11)	1 (<1)	8 (17)	0
Edema periférico	13 (10)	1 (<1)	3 (6)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia	53 (41)	32 (24)	34 (72)	17 (36)
Neutropenia	39 (30)	26 (20)	31 (66)	22 (47)
Anemia	32 (24)	14 (11)	29 (62)	13 (28)
Leucopenia	16 (12)	8 (6)	26 (55)	21 (45)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Anorexia	37 (28)	2 (2)	21 (45)	1 (2)
Hipocaliemia	14 (11)	3 (2)	8 (17)	1 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	27 (21)	0	13 (28)	0
Dolor de cabeza	19 (15)	0	16 (34)	1 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	23 (18)	0	10 (21)	0
Disnea	17 (13)	3 (2)	10 (21)	2 (4)
Exploraciones complementarias				
Peso disminuido	13 (10)	0	7 (15)	0
Trastornos cardíacos				
Taquicardia	13 (10)	0	0	0

Reacciones adversas serias:

Las infecciones fueron el tipo más común de SAE informado. En el Estudio 3, 25 pacientes (19%) experimentaron una infección seria, incluidos 6 pacientes (5%) con infecciones serias relacionadas con el tratamiento. En el Estudio 4, 11 pacientes (23%) experimentaron una infección seria, incluidos 8 pacientes (17%) con infecciones serias relacionadas con el tratamiento. Las reacciones adversas serias informadas en ::2% de los pacientes en el Estudio 3 fueron pirexia (7%), neumonía, sepsis, vómitos (5%), celulitis, trombosis venosa profunda (4%), neutropenia febril, dolor abdominal (3%), dolor de pecho, neutropenia, embolia pulmonar, disnea y deshidratación (2%). En el Estudio 4, las reacciones adversas serias en 2:2% de los pacientes fueron pirexia (17%), aspartato aminotransferasa elevada, hipotensión (13%), anemia, trombocitopenia, alanina aminotransferasa elevada (11%), infección, deshidratación, disnea (9%), linfopenia, neutropenia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, hipoxia (6%), neutropenia febril, leucopenia, arritmia ventricular, vómitos, hipersensibilidad, infección relacionada con el catéter, hiperuricemia, hipoalbuminemia, síncope, neumonitis, transfusión de concentrado de eritrocitos y transfusión de plaquetas (4%).

Las muertes por toda causa dentro de los 30 días de la última dosis de Istodax ocurrieron en 7% de los pacientes en el Estudio 3 y 17% de los pacientes en el Estudio 4. En el Estudio 3, hubo 5 muertes no relacionadas con la progresión de la enfermedad que se debieron a infecciones, incluida falla multiorgánica/sepsis, neumonía, shock séptico, sepsis por *Cándida* y sepsis/shock cardiogénico. En el Estudio 4, hubo 3 muertes no relacionadas con la progresión de la enfermedad que se debieron a sepsis, aspartato aminotransferasa elevada en el contexto de reactivación del virus de Epstein - Barr y muerte por causa desconocida.

Discontinuaciones:

La discontinuación por un evento adverso tuvo lugar en el 19% de los pacientes en el Estudio 3 y en el 28% de los pacientes en el Estudio 4. En el Estudio 3, trombocitopenia y neumonía fueron los únicos eventos que condujeron a la discontinuación del tratamiento en por lo menos 2% de los pacientes. En el Estudio 4, los eventos que condujeron a la discontinuación del tratamiento en 2:2% de los pacientes fueron trombocitopenia (11%), anemia, infección y alanina aminotransferasa elevada (4%).

Interacciones:

Monitorear cuidadosamente el tiempo de protrombina (TP) y el rango internacional normalizado (RIN) en pacientes que reciben Istodax y derivados de Warfarina

Los inhibidores fuertes de CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones de Istodax y deben evitarse.

Los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones de Istodax y deben evitarse.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Romidepsin es de 14 mg / m² administrada de forma intravenosa a lo largo de un período de 4 horas en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. Los ciclos deben repetirse cada 28 días siempre que el paciente continúe beneficiándose del fármaco y lo tolere.

Vía de Administración: Intravenosa IV

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Nueva entidad química al principio activo Romidepsin según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto e información para prescribir allegados bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información allegada no proporciona elementos adicionales que permitan modificar el concepto del Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.1.1., dado que los estudios presentados continúan siendo insuficientes para demostrar la verdadera utilidad clínica del producto, en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T y en el linfoma de células T periféricas, teniendo en cuenta que en los resultados no se dan términos de sobrevida global, de progresión libre de enfermedad y calidad de vida. Asimismo, no hay suficiente claridad en aspectos como la toxicidad cardiaca y en las posibles respuestas debido a las características farmacogenéticas de los pacientes. Por último, el balance riesgo / beneficio en el que se basa descansa sobre un estudio fase II no comparativo el cual la Sala considera insuficiente.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala considera que el interesado debe presentar estudios fase III comparativos que permitan evaluar la eficacia y seguridad del producto en las indicaciones propuesta.

3.1.1.6. KITOSCELL® LP TABLETAS

Expediente : 20083801
Radicado : 2014134367
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Laboratorios Biopas S.A
Fabricante : Grupo Medifarma S.A. de C.V

Composición:

KitosCell® 100 mg, cada tableta de liberación prolongada contiene: Pirfenidona 100 mg
KitosCell® 200 mg, cada tableta de liberación prolongada contiene: Pirfenidona 200 mg
KitosCell® 300 mg, cada tableta de liberación prolongada contiene: Pirfenidona 300 mg
KitosCell® 600 mg, cada tableta de liberación prolongada contiene: Pirfenidona 600 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: KitosCell® está indicado en adultos para:

1. Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada.
2. Pacientes con inflamación y fibrosis hepática

Contraindicaciones: KitosCell® LP tabletas está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formula, uso concomitante de fluvoxamina, si el paciente ya está tomando fluvoxamina debe suspenderse el tratamiento con este medicamento antes de iniciar el tratamiento con KitosCell.

También debe evitarse otros tratamientos que inhiban CYP1A2 u otras isoenzimas CYP que puedan intervenir en el metabolismo de KitosCell® LP tabletas (CYP2C9, 2C19 y 2D6). Enfermedad hepática terminal. Insuficiencia renal grave (CrCl <30 mL/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

Precauciones y Advertencias:

Precauciones Generales

Acta No. 02 de 2015

Página 39 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Durante el tratamiento con KitosCell® LP tabletas se debe evitar o reducir al máximo la exposición directa al sol, ya que se ha informado muy ocasionalmente de dermatitis transitoria por fotosensibilidad.

Se debe indicar a los pacientes que usen diariamente cremas de protección solar y ropas que les proteja de la exposición al sol, y que eviten otros medicamentos que se sabe causan fotosensibilidad.

Se ha descrito la presencia de mareo y cansancio en algunos pacientes tratados con Pirfenidona.

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ya que se han descrito elevaciones de ALT y AST de hasta tres veces por arriba del límite normal superior debido al tratamiento con KitosCell® LP tabletas, por ello se recomienda realizar pruebas de la función hepática antes del inicio del tratamiento y posteriormente cada mes, durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. De acuerdo a los resultados de laboratorio, el médico puede recomendar un ajuste en la dosis. Pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) o enfermedad renal terminal no se recomienda la administración de KitosCell® LP tabletas.

Reacciones adversas:

Sus efectos secundarios han sido leve y de manera transitoria. A dosis terapéutica, se han reportado síntomas digestivos como gastralgia, náuseas o mareo, que disminuyen si es ingerido después de los alimentos. Y ocasionalmente se ha presentado dermatitis por fotosensibilidad. Dichos efectos secundarios no han ameritado la suspensión o retiro del tratamiento; ya que cuando se han presentado, desaparecen en el término de dos a tres semanas.

Interacciones:

El uso concomitante de algunos fármacos inductores moderados de CYP1A2 puede, en teoría, reducir las concentraciones plasmáticas de Pirfenidona, ya que Pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2 y otras isoenzimas CYP, metabolizan menos del 13%.

No se recomienda consumir jugo de toronja de manera simultánea con KitosCell® LP tabletas, ya que la toronja puede causar inhibición de la CYP1A2.

Se recomienda realizar una valoración profunda de tratamientos conjuntamente con Fluvoxamina u otros potentes inhibidores del CYP1A2 o de otras isoenzimas CYP

como serían: Amiodarona, Fluconazol, Cloranfenicol, Fluoxetina, Paroxetina, Ciprofloxacino, Rifampicina o Propafenona.

También debe evaluarse el uso de KitosCell® LP tabletas conjuntamente con tabaco, ya que esté, puede inducir la producción de enzimas hepáticas, por ello, aumentar el aclaramiento de KitosCell® LP y consecuentemente reducir la efectividad del mismo

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

KitosCell® LP debe tomarse con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.

Una vez iniciado el tratamiento, se debe aumentar gradualmente la dosis según recomendación del médico hasta alcanzar la dosis de 2400 mg/día.

Población pediátrica

No se dispone de estudios clínicos que avalen su uso en niños.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe aclarar los siguientes aspectos con respecto a los estudios clínicos allegados:

- La variabilidad en las respuestas de los pacientes
- La falta de definición de las subpoblaciones de pacientes que se benefician con el uso del producto, a partir de los criterios de inclusión y exclusión
- La necesidad de estandarizar la dosificación para obtener un adecuado balance riesgo/beneficio.
- Dada la forma farmacéutica del producto de la referencia y teniendo en cuenta el concepto emitido en el Acta No. 19 de 2002, numeral 2.3.13., la Sala considera que el interesado debe allegar un estudio farmacocinético in vivo comparativo.

3.1.1.7. BLINCYTO

Expediente : 20085448
Radicado : 2014151249
Fecha : 2014/11/20
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG

Composición: Cada vial de un solo uso contiene 38,5 µg de blinatumomab sin conservantes. Después de reconstituir con 3 mL de agua estéril para inyección sin conservantes, el volumen total resultante de solución reconstituida es de 3,1 mL y cada mL contiene 12,5 µg de blinatumomab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstitución.

Presentaciones comerciales:

Cada empaque de Blincyto contiene:

- Blincyto suministrado en un vial de un solo uso como polvo liofilizado blanco a blanquecino, estéril y sin conservantes (38,5 µg/vial)
- Estabilizante de la solución IV suministrado en un vial de vidrio de un solo uso de 10 mL como solución clara, incolora a levemente amarilla, sin conservantes y estéril

Indicaciones: Blincyto está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, cromosoma Philadelphia negativo, en recaída o refractaria

Contraindicaciones: Blincyto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al blinatumomab u otro componente de la formulación del producto

Precauciones y Advertencias: Eventos neurológicos, infecciones, síndrome de liberación de citoquinas, reacciones a la infusión, síndrome de lisis tumoral, neutropenia y neutropenia febril, errores de preparación y administración del medicamento, elevación de las enzimas hepáticas, leucoencefalopatía.

Reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: Otras infecciones por patógenos, bacterianas, fúngicas, virales; neumonía y septicemia.

Acta No. 02 de 2015

Página 42 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Trastornos del sistema linfático y de la sangre:

Neutropenia febril, anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, linfopenia e histiocitosis hemofagocítica.

Trastornos del sistema inmunológico

Síndrome de liberación de citoquinas, tormenta de citoquinas e hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, síndrome de lisis tumoral e hipoalbuminemia.

Trastornos psiquiátricos: Insomnio, confusión, desorientación.

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, temblor, mareo, encefalopatía, parestesia, afasia, convulsión, deterioro de la memoria, trastorno cognitivo y trastorno del habla.

Trastornos cardíacos: Taquicardia

Trastornos vasculares: Hipotensión y síndrome de fuga capilar.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Tos

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal y vómito.

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo: Sarpullido

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia y dolor óseo

Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración: Pirexia, edema periférico, fatiga, escalofríos, dolor de pecho y edema

Exámenes Complementarios: aumento de peso, disminución de inmunoglobulinas, aumento de bilirrubina en la sangre, aumento de enzimas hepáticas incluido alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y gamma glutamiltransferasa

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento: Reacciones relacionadas con infusión y síntomas asociados incluidos sibilancias, rubefacción, edema facial, disnea, hipotensión e hipertensión

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacción con BLINCYTO. No se espera que Blincyto afecte la actividad de la enzima CYP450.

Dosificación y Grupo Etario:

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua liberada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 4 semanas de infusión continua. Cada ciclo del tratamiento se separa por un intervalo de reposo sin tratamiento de 2 semanas. Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

Acta No. 02 de 2015

Página 43 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Las bolsas para infusión de Blincyto deben mezclarse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis Inicial:

La dosis inicial recomendada de Blincyto en el primer ciclo es de 9 mcg/día durante 1 semana (primeros 7 días) del tratamiento.

Dosis Subsiguientes:

Aumentar la dosis a 28 mcg/día empezando la semana 2 hasta la semana 4 del primer ciclo. Todos los ciclos subsiguientes deben dosificarse a 28 mcg/día durante el periodo de tratamiento de 4 semanas.

Se recomienda hospitalización como mínimo en los primeros 9 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los inicios y reinicios de todos los ciclos subsiguientes (por ejemplo, si el tratamiento se interrumpe por 4 o más horas), se recomienda supervisión por un profesional de la salud u hospitalización

Vía de Administración: Infusión intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química del principio activo Blinatumomab según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto versión 1.0 de 10/10/2014
- Información para prescribir versión 1.0 de 10/10/2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar los estudios clínicos fase III completos y comparativos, que permitan determinar la eficacia y la relación riesgo beneficio, frente a las otras alternativas disponibles para la indicación propuesta, debido a que la mayoría de la evidencia presentada corresponde a estudios fase II en curso y un estudio fase III abierto, que se encuentra apenas en inicio, lo cual no permite sacar conclusiones de la eficacia y seguridad del producto.

3.1.1.8. ENTYVIO

Expediente : 20085224
Radicado : 2014148994
Fecha : 2014/11/14
Interesado : Takeda S.A.S.
Fabricante : Hospira Inc

Composición: Cada vial contiene 300 mg de vedolizumab. Tras la reconstitución, cada mL contiene 60 mg de vedolizumab

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Colitis ulcerativa:

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Enfermedad de Crohn:

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos de la enfermedad de Crohn activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad (como disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial y aumento en la frecuencia cardíaca) al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Entyvio[®] debe ser administrado por un profesional de la salud preparado para controlar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, en caso de que se presenten. Se debe disponer de un monitoreo y soporte médico apropiado para su uso inmediato cuando se administra Entyvio[®]. Se debe monitorizar a los pacientes durante la infusión y hasta que ésta esté completa.

Durante los ensayos clínicos, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada. Si se presenta una RRI grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de Entyvio® inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos). Si se produce una RRI de leve a moderada, puede interrumpirse la infusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la RRI leve a moderada, continúe con la infusión. Los médicos deben considerar un pretratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente infusión en el caso de pacientes con antecedentes de RRI leves a moderadas por administración de Entyvio®, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos.

Entyvio® es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada. Los médicos deben ser conscientes del potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas o infecciones para las que el intestino funciona como una barrera defensora. El tratamiento con Entyvio® no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus, listeriosis e infecciones oportunistas, hasta que dicha infección esté controlada. Además, los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con Entyvio®. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves. Se debe monitorear de cerca a los pacientes en busca de infecciones, antes, durante y después del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con Entyvio®, se puede considerar la realización de pruebas para tuberculosis, de acuerdo con la práctica local. Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). Entyvio® posee un efecto inmunosupresor en el intestino causado por la unión de la integrina $\alpha 4 \beta 7$, la cual se expresa en los linfocitos que alberga el intestino. Aunque no se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria.

No se han reportado casos de LMP en los estudios clínicos del Entyvio®. Sin embargo, los profesionales del cuidado de la salud deben monitorear a los pacientes tratados con vedolizumab en busca de la aparición o empeoramiento de cualquier signo o síntoma

Acta No. 02 de 2015

Página 46 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

neurológico y deben considerar remitir al paciente al neurólogo en caso de que se presente. Si se sospecha de LMP, se debe suspender temporalmente el tratamiento con Entyvio®. Si se confirma, se debe suspender definitivamente el tratamiento. Los signos y síntomas típicos asociados con LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo, torpeza con las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación, los cuales llevan a la confusión y a cambios de personalidad. La progresión de los déficits, generalmente lleva a la muerte o a una discapacidad grave en semanas o meses.

El riesgo de neoplasias malignas es mayor en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. No se dispone de datos clínicos sobre la administración de Entyvio® a pacientes que hayan sido previamente tratados e con natalizumab. Se debe tener precaución al considerar la administración de vedolizumab a estos pacientes. No se dispone de datos clínicos sobre el uso concomitante de vedolizumab con inmunosupresores biológicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Entyvio® en dichos pacientes.

Antes de iniciar el tratamiento con Entyvio®, todos los pacientes deben tener al día todas las vacunas recomendadas. Los pacientes que reciben Entyvio® pueden recibir vacunas sin organismos vivos (p. e., vacunas de subunidades o inactivas) y pueden recibir vacunas con organismos vivos solamente si los beneficios superan los riesgos. En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, una dosis única de 750 mg de Entyvio® no disminuyó la tasa de inmunidad protectora al virus de la hepatitis B en los sujetos que fueron vacunados por vía intramuscular con tres dosis de antígeno de superficie de hepatitis B recombinante. Los sujetos expuestos a vedolizumab tuvieron menores tasas de seroconversión después de recibir una vacuna oral contra el cólera de microorganismos inactivados. No se conoce el impacto con otras vacunas inyectables, orales y nasales.

Reacciones adversas:

- Nasofaringitis
- Bronquitis
- Infección del tracto respiratorio superior
- Influenza
- Sinusitis
- Cefalea

- Dolor orofaríngeo
- Tos
- Náuseas
- Sarpullido
- Prurito
- Artralgia
- Dolor de espalda
- Dolor en extremidades
- Pirexia

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Dosificación y Grupo Etario:

Colitis ulcerativa:

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas en adelante. El tratamiento continuado en pacientes con colitis ulcerativa debe reconsiderarse cuidadosamente si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 14. Los pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

En aquellos pacientes que han respondido al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el estándar de cuidado.

Enfermedad de Crohn:

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas en adelante. Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido al tratamiento podrían beneficiarse de una dosis de vedolizumab en la semana 10. En pacientes que respondan se debe continuar el tratamiento cada ocho semanas a partir de la semana 14. No se debe continuar el tratamiento en pacientes con enfermedad de Crohn si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 14. Los pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

Corticosteroides:

Acta No. 02 de 2015

Página 48 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En aquellos pacientes que han respondido al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el estándar de cuidado.

Repetición del tratamiento:

Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de reiniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar su administración cada cuatro semanas. El periodo de interrupción del tratamiento en ensayos clínicos tuvo una duración de hasta un año. Se recuperó la eficacia sin aumentos evidentes de acontecimientos adversos o reacciones relacionadas con la infusión durante la repetición del tratamiento con vedolizumab.

Poblaciones especiales de pacientes:

Pacientes pediátricos:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de vedolizumab en niños de 0 a 17 años de edad.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de la tercera edad. Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que la edad no tiene efecto

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:

Vedolizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

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
- Declaración de nueva entidad química del principio activo vedolizumab según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto versión CCDS 1.0
- Información para prescribir versión CCDS 1.0

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

Composición: Cada vial contiene 300 mg de vedolizumab. Tras la reconstitución, cada mL contiene 60 mg de vedolizumab

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Colitis ulcerativa:

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Enfermedad de Crohn:

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos de la enfermedad de Crohn activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad (como disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial y aumento en la frecuencia cardíaca) al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Entyvio® debe ser administrado por un profesional de la salud preparado para controlar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, en caso de que se presenten. Se debe disponer de un monitoreo y soporte médico apropiado para su uso inmediato cuando se administra Entyvio®. Se debe monitorizar a los pacientes durante la infusión y hasta que ésta esté completa.

Durante los ensayos clínicos, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada. Si se presenta una RRI grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de Entyvio® inmediatamente

e iniciarse el tratamiento adecuado (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos). Si se produce una RRI de leve a moderada, puede interrumpirse la infusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la RRI leve a moderada, continúe con la infusión. Los médicos deben considerar un pretratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente infusión en el caso de pacientes con antecedentes de RRI leves a moderadas por administración de Entyvio®, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos.

Entyvio® es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada. Los médicos deben ser conscientes del potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas o infecciones para las que el intestino funciona como una barrera defensora. El tratamiento con Entyvio® no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus, listeriosis e infecciones oportunistas, hasta que dicha infección esté controlada. Además, los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con Entyvio®. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves. Se debe monitorear de cerca a los pacientes en busca de infecciones, antes, durante y después del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con Entyvio®, se puede considerar la realización de pruebas para tuberculosis, de acuerdo con la práctica local. Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). Entyvio® posee un efecto inmunosupresor en el intestino causado por la unión de la integrina $\alpha 4\beta 7$, la cual se expresa en los linfocitos que alberga el intestino. Aunque no se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria.

No se han reportado casos de LMP en los estudios clínicos del Entyvio®. Sin embargo, los profesionales del cuidado de la salud deben monitorear a los pacientes tratados con vedolizumab en busca de la aparición o empeoramiento de cualquier signo o síntoma neurológico y deben considerar remitir al paciente al

neurólogo en caso de que se presente. Si se sospecha de LMP, se debe suspender temporalmente el tratamiento con Entyvio®. Si se confirma, se debe suspender definitivamente el tratamiento. Los signos y síntomas típicos asociados con LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo, torpeza con las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación, los cuales llevan a la confusión y a cambios de personalidad. La progresión de los déficits, generalmente lleva a la muerte o a una discapacidad grave en semanas o meses.

El riesgo de neoplasias malignas es mayor en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. No se dispone de datos clínicos sobre la administración de Entyvio® a pacientes que hayan sido previamente tratados e con natalizumab. Se debe tener precaución al considerar la administración de vedolizumab a estos pacientes. No se dispone de datos clínicos sobre el uso concomitante de vedolizumab con inmunosupresores biológicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Entyvio® en dichos pacientes.

Antes de iniciar el tratamiento con Entyvio®, todos los pacientes deben tener al día todas las vacunas recomendadas. Los pacientes que reciben Entyvio® pueden recibir vacunas sin organismos vivos (p. e., vacunas de subunidades o inactivas) y pueden recibir vacunas con organismos vivos solamente si los beneficios superan los riesgos. En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, una dosis única de 750 mg de Entyvio® no disminuyó la tasa de inmunidad protectora al virus de la hepatitis B en los sujetos que fueron vacunados por vía intramuscular con tres dosis de antígeno de superficie de hepatitis B recombinante. Los sujetos expuestos a vedolizumab tuvieron menores tasas de seroconversión después de recibir una vacuna oral contra el cólera de microorganismos inactivados. No se conoce el impacto con otras vacunas inyectables, orales y nasales.

Reacciones adversas:

- Nasofaringitis
- Bronquitis
- Infección del tracto respiratorio superior
- Influenza
- Sinusitis

- Cefalea
- Dolor orofaríngeo
- Tos
- Náuseas
- Sarpullido
- Prurito
- Artralgia
- Dolor de espalda
- Dolor en extremidades
- Pirexia

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Dosificación y Grupo Etario:

Colitis ulcerativa:

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas en adelante. El tratamiento continuado en pacientes con colitis ulcerativa debe reconsiderarse cuidadosamente si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 14. Los pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

En aquellos pacientes que han respondido al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el estándar de cuidado.

Enfermedad de Crohn:

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas en adelante. Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido al tratamiento podrían beneficiarse de una dosis de vedolizumab en la semana 10. En pacientes que respondan se debe continuar el tratamiento cada ocho semanas a partir de la semana 14. No se debe continuar el tratamiento en pacientes con enfermedad de Crohn si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 14. Los pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

Acta No. 02 de 2015

Página 53 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Corticosteroides:

En aquellos pacientes que han respondido al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el estándar de cuidado.

Repetición del tratamiento:

Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de reiniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar su administración cada cuatro semanas. El periodo de interrupción del tratamiento en ensayos clínicos tuvo una duración de hasta un año. Se recuperó la eficacia sin aumentos evidentes de acontecimientos adversos o reacciones relacionadas con la infusión durante la repetición del tratamiento con vedolizumab.

Poblaciones especiales de pacientes:

Pacientes pediátricos:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de vedolizumab en niños de 0 a 17 años de edad.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de la tercera edad. Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que la edad no tiene efecto

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:

Vedolizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.13.0.N30

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

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

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

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

3.1.1.9. VIIBRYD®

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

Composición:

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

Forma farmacéutica: Tabletas

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

Contraindicaciones: Viibryd no debe usarse en forma concomitante en pacientes que toman IMAO ni en pacientes que hayan tomado IMAO en el término de los 14 días anteriores debido al riesgo de interacciones farmacológicas graves, a veces, mortales, con los fármacos serotoninérgicos. Estas interacciones se asociaron con síntomas que incluyen temblores, mioclonos, diaforesis, náuseas, vómitos, rubor, mareos, hipertermia con características similares al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, rigidez, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios del estado mental que incluyen agitación extrema que progresa a delirio y coma. Deben transcurrir, al menos, 14 días después de suspender la administración de Viibryd antes de iniciar la administración de un IMAO.

Precauciones:

Embarazo:

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

Lactancia:

La Vilazodona se excreta en la leche de ratas durante la lactancia. Se desconoce el

Acta No. 02 de 2015

Página 55 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

efecto sobre la lactancia en seres humanos. No se recomienda administrar Vilbryd durante la lactancia.

Uso Pediátrico:

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

Insuficiencia hepática:

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

Insuficiencia renal:

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

Advertencia:

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio:

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas (tendencia al suicidio) o cambios inusuales en el comportamiento, estén tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de otros trastornos psiquiátricos determinados, y esos trastornos en sí mismos son los factores de predicción más fuertes de suicidio. No obstante, existe una preocupación desde hace tiempo acerca de que los antidepresivos podrían inducir el empeoramiento de la depresión y la aparición de tendencia al suicidio en determinados pacientes durante las fases tempranas del tratamiento. Los análisis combinados de estudios controlados con placebo a corto plazo de fármacos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina [selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI] y otros) mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (tendencia al suicidio) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años) con MDD y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de tendencia al suicidio con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años o más.

Se debe monitorear adecuadamente a todos los pacientes que reciben tratamiento con antidepresivos para cualquier indicación y se los debe observar estrechamente para

detectar empeoramiento clínico, tendencia al suicidio y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses del curso de la terapia farmacológica o cuando haya modificaciones en la dosis, ya sean aumentos o disminuciones.

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

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

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

Convulsiones:

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

Sangrado anormal:

Acta No. 02 de 2015

Página 57 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

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

Activación de manía/hipomanía:

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

Interrupción del tratamiento con Viibryd:

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

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

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

Interacciones:

Agentes activos sobre el sistema nervioso central (SNC):

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

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO):

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

Fármacos serotoninérgicos:

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

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

La liberación de serotonina por parte de las plaquetas juega un papel importante en la hemostasis. Estudios epidemiológicos de diseño de control de casos y cohortes han demostrado una asociación entre el uso de fármacos psicotrópicos que interfieren en la recaptura de serotonina y en la aparición de sangrado gastrointestinal alto. Estos estudios también demostraron que el uso concurrente de un AINES o una aspirina

puede potenciar este riesgo de sangrado. Se ha informado alteración de los efectos anticoagulantes, incluido un aumento de sangrado, cuando los SSRI o los SNRI se coadminstran con warfarina. Los pacientes que reciben terapia con warfarina deben ser monitoreados cuidadosamente cuando se inicia o se interrumpe la administración de Viibryd.

Potencial de otros fármacos de afectar la vilazodona:

Inhibidores de la CYP3A4:

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

Inductores de la CYP3A4:

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

Inhibidores de otras enzimas del CYP:

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

Potencial de la vilazodona de afectar otros fármacos:

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

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

Fármacos metabolizados por la CYP2C8:

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

Inducción de las isoformas del CYP:

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

Fármacos muy unidos proteínas plasmáticas:

No se ha evaluado la interacción entre la vilazodona y otros fármacos muy unidos a proteínas. Dado que la vilazodona está muy unida proteínas plasmáticas, la administración de Viibryd a un paciente que toma otro fármaco muy unido a proteínas puede causar un aumento de concentraciones libres del otro fármaco.

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

Grupo etario: Pacientes mayores de 18 años

Vía de Administración: Oral

Acta No. 02 de 2015

Página 61 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración del principio activo como nueva entidad química bajo el Decreto 2085 de 2002

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente (32 tomos, 12634 folios), lo que dificultó el estudio para esta sesión.

3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

3.1.2.1. NESINA® MET 12.5 mg / 1000 mg

Expediente : 20069284
Radicado : 2013130147
Fecha : 2014/11/20
Interesado : Takeda S.A.S.
Fabricante : Takeda Pharmaceutical Company Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene alogliptina benzoato 17 mg equivalente a alogliptina base 12,5mg y metformina clorhidrato 1000 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta (gragea)

Indicaciones: Como tratamiento complementario de la diabetes mellitus tipo II cuando la dieta y ejercicio no suministran un control glucémico adecuado y el paciente se encuentra controlado con los dos principios activos a concentraciones determinadas que correspondan con la asociación. Como parte de la terapia triple con sulfonilúreas o tiazolidinas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes. Pacientes con insuficiencia renal (niveles séricos de creatinina > 1.5 mg / dl en

Acta No. 02 de 2015

Página 62 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

hombres, > 1.4 mg / dl en mujeres o con una depuración de creatinina anormal. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética.

Precauciones y advertencias: nesina met no se debe utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (diabetes tipo 1) o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. Se debe monitorear antes y después de iniciada la terapia con nesina met la función renal. Nesina met debe ser discontinuada antes y por 48 horas después de usar materiales de contraste yodados. No se tienen resultados de estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas y lactando.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar en Acta sobre el inserto versión CCDS V1.0 de fecha 11 de septiembre de 2014 allegado mediante escrito No. 2014121300 de 22/09/2014 como respuesta al requerimiento del auto No. 2014006646 de 18/07/2014. Así mismo, considerando la información farmacológica adicional descrita en el mismo, se pide a la honorable Sala emitir concepto para la actualización de los textos sobre indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, posología, interacciones y reacciones adversas para el producto de la referencia como se indica a continuación, a partir de la información allegada por el interesado, el cual cursa con solicitud de Registro Sanitario nuevo:

Indicaciones: Nesina® Met está indicado como medicamento adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los siguientes clínicos, en los casos en que el tratamiento con alogliptina y metformina es apropiado:

- En pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio.
- En pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico inadecuado únicamente con metformina.
- Terapia agregada de alogliptina con control glucémico inadecuado en pacientes con diabetes mellitus tipo II mal controlados con la combinación de metformina y tiazolidinediona.

Nesina® Met no debe ser utilizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en estos casos.

Contraindicaciones: Nesina® Met está contraindicado en pacientes con las siguientes afecciones:

- Historial de reacciones de hipersensibilidad graves a la alogliptina o metformina o a cualquiera de los componentes de Nesina® Met como anafilaxis, angioedema o reacciones cutáneas graves.

Adicionalmente, debido al componente de metformina clorhidrato, Nesina® Met está contraindicado en pacientes con las siguientes afecciones:

- Enfermedad o disfunción renal (niveles de creatinina sérica > 1.5 mg/dL en hombres, > 1.4 mg/dL para mujeres o un aclaramiento de creatinina anormal) que también pueden resultar de condiciones tales como colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio y septicemia.
- Acidosis metabólica crónica o aguda incluyendo cetoacidosis diabética. La cetoacidosis diabética debe ser tratada con insulina.
- Coma diabético o precoma diabético.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

- Embarazo. Categoría B: Este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios superen los riesgos potenciales para la madre y el feto.
- Uso durante la lactancia: Se desconoce si la alogliptina se excreta en la leche materna humana. Se sabe que la metformina se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Debe tenerse precaución cuando este medicamento se administra durante la lactancia.

Advertencias y precauciones:

Alogliptina

- Pancreatitis aguda: Se han reportado eventos posteriores a la comercialización de pancreatitis aguda debido al uso de alogliptina y se han asociado con otros inhibidores de la DPP-4. Después de iniciar la administración de Nesina® Met, los pacientes deben someterse a una observación cuidadosa para detectar signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis, debe interrumpirse de inmediato la administración de Nesina® Met e iniciarse el manejo apropiado.
- Reacciones de hipersensibilidad: Se han reportado eventos posteriores a la comercialización de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con alogliptina, tales como: anafilaxia, angioedema y reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y se han asociado con otros inhibidores de la DPP-4. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad grave, debe interrumpirse la administración de Nesina® Met.

Acta No. 02 de 2015

Página 64 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Efectos hepáticos: Se han reportado eventos posteriores a la comercialización de disfunción hepática incluyendo insuficiencia hepática fatal y no fatal. Los pacientes deben someterse a una observación cuidadosa para detectar posibles anomalías en el hígado. Debe realizarse la medición de las pruebas hepáticas rápidamente en los pacientes que registren síntomas que puedan indicar daño hepático incluyendo fatiga, anorexia, malestar abdominal superior, orina oscura o ictericia. Si se observa alguna anomalía y no se establece una etiología alternativa, debe interrumpirse Nesina® Met e iniciar la investigación para establecer la causa probable. Nesina® Met no debe iniciarse en estos pacientes si no existe otra explicación de las anomalías en las pruebas hepáticas. Pacientes con diabetes tipo 2 pueden padecer de hígado graso, lo cual puede causar anomalías en las pruebas hepáticas. Además, pueden padecer de otras formas de enfermedad hepática, muchas de las cuales pueden ser tratadas. Teniendo en cuenta que la disfunción hepática ha sido asociada en algunos casos con acidosis láctica con el uso de metformina, Nesina® Met debe evitarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.
- La metformina se excreta principalmente por el riñón y el riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de deterioro renal. Por lo tanto, Nesina® Met está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal.
- Los estudios radiológicos que impliquen el uso de medios de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografía intravenosa, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada) pueden dar lugar a alteración aguda de la función renal y se han asociado con acidosis láctica en pacientes que recibían metformina. Por lo tanto, en pacientes en los que se prevé dicho estudio, Nesina® Met debe interrumpirse temporalmente en el momento o antes de la intervención y durante 48 horas posteriores al procedimiento y debe reanudarse sólo después de que la función renal haya sido reevaluada y esté normal.
- El colapso cardiovascular (shock) por cualquier causa, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, infarto de miocardio y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y también pueden causar azotemia pre-renal. Cuando estos eventos ocurren en pacientes en tratamiento con Nesina® Met, el medicamento debe interrumpirse inmediatamente.
- Se sabe que el alcohol potencia los efectos de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos al no consumo excesivo de alcohol mientras se está recibiendo Nesina® Met.

- En estudios clínicos controlados de 29 semanas con metformina de liberación inmediata, una disminución a niveles subnormales de vitamina B12 sérica previamente normal, sin manifestaciones clínicas, se observó en aproximadamente el 7% de los apcientes. Tal disminución posiblemente se debe a la interferencia con la absorción del complejo del factor B12. Sin embargo, muy rara vez se asocia con anemia y parece ser rápidamente reversible con la interrupción de la metformina o suplementos de vitamina B12.
- Hipoglucemia: La insulina y los secretagogos de la insulina, tales como las sulfonilúreas, son conocidos por causar hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de padecer hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con Nesina® Met. La hipoglucemia no se produce en los pacientes que recibieron metformina sola en circunstancias habituales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por la suplementación calórica o durante el uso concomitante con otros agentes hipoglucemiantes (por ejemplo, sulfonilureas y la insulina) o etanol.
- No se han realizado estudios clínicos que establezcan pruebas concluyentes de la reducción del riesgo macrovascular con Nesina® Met o cualquier otro medicamento antidiabético.

Metformina clorhidrato:

- Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, aunque seria y potencialmente fatal, que puede presentarse debido a la acumulación de metformina. Los casos registrados se han presentado principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe reducirse mediante la evaluación de otros factores de riesgo asociados como la ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier afección asociada con la hipoxia. En particular, los pacientes de edad avanzada son propensos a tener un deterioro en la función renal. Por lo tanto, el tratamiento de las personas de edad avanzada debe ir acompañado de un monitoreo cuidadoso de la función renal (depuración de creatinina). Si se sospecha de acidosis renal, debe interrumpirse el tratamiento con Nesina® Met.

Dosis y vía de administración: Administración por vía oral de 12.5 mg / 500 mg, 12.5 mg / 850 mg o 12.5 mg / 1000 mg de alogliptina / metformina clorhidrato dos veces al día con alimentos, mediante una escalamiento de dosis gradual para reducir los efectos secundarios gastrointestinales debido a la metformina. La tableta no debe partirse antes

de su administración. Las dosis pueden ser ajustadas basadas en la efectividad y tolerabilidad mientras no se exceda la dosis máxima recomendada diaria de 25 mg de alogliptina y 2000 mg de metformina clorhidrato.

Posología en poblaciones especiales:

- Disfunción renal: Está contraindicada en pacientes con enfermedad renal o disfunción renal (por ejemplo, con niveles de creatinina sérica de > 1.5 mg / dL en hombres, > 1.4 mg / dL en mujeres o niveles de creatinina sérica > 135 mmol / L en hombres y > 110 mmol / L en mujeres o depuración anormal de creatinina < 60 mL / min.
- Disfunción hepática: No debe iniciarse con enfermedad hepática activa o aumento de las transaminasas (ALT superior a 2.5 veces el límite superior normal).
- Pacientes de edad avanzada: Es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan un deterioro en la función renal. Se recomienda el seguimiento inicial y cuidadoso de la función renal (depuración de creatinina).
- Pacientes pediátricos: Aún no se ha determinado la seguridad ni la efectividad de Nesina® Met en pacientes pediátricos.

Interacciones:

Alogliptina:

- No se observó ninguna interacción medicamentosa clínicamente significativa.

Metformina clorhidrato:

- La acidosis láctica puede presentarse cuando se administra con agentes de contraste yodados o alcohol.
- La pérdida del control glucémico puede presentarse cuando se administra con diuréticos, corticosteroides o simpaticomiméticos.
- Inhibidores de la anhidrasa carbónica: El topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (Ej. zonizamida, acetazolamida o diclorfenamida) disminuyen frecuentemente el bicarbonato sérico e inducen una brecha no aniónica, acidosis metabólica e hipercloremia. El uso concomitante de estos medicamentos puede inducir acidosis metabólica. Utilice este medicamento con precaución en pacientes tratados con metformina ya que puede incrementar el riesgo de padecer acidosis láctica.
- Medicamentos catiónicos como amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triantereno, trimetoprim o vancomicina que son eliminados por secreción tubular renal teóricamente tienen el potencial para interactuar con metformina compitiendo por los sistemas de transporte tubular renal comunes.

- Otros: Ciertos medicamentos tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a la pérdida del control glucémico. Estos medicamentos incluyen tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, medicamentos bloqueadores de los canales de calcio e isoniazida. Cuando estos medicamentos se administran al paciente que recibe Nesina ® Met, el paciente debe tener un monitoreo cercano de la glucemia.

Reacciones secundarias y adversas

Alogliptina más Metformina clorhidrato

- Enfermedad de reflujo gastroesofágico
- Hipertensión
- Dolor de espalda
- Infección del tracto urinario
- Hipoglucemia

Alogliptina

- Dolor de cabeza
- Infección del tracto respiratorio superior
- Prurito
- Nasofaringitis
- Reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, angioedema y reacciones adversas cutáneas severas, incluyendo el síndrome de Stevens – Jonson
- Disfunción hepática incluyendo falla hepática
- Pancreatitis aguda
- Hipoglucemia

Metformina clorhidrato

- Acidosis láctica
- Disminución de vitamina B12
- Diarrea, náusea, vómito, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal o anorexia
- Erupción
- Trastorno del sentido del gusto

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la información farmacológica del inserto a lo conceptuado en el Acta No. 40 de 2013, numeral 3.1.4.3.

Adicionalmente, la Sala ratifica que la indicación para el producto de la referencia debe quedar así:

Indicaciones:

- Como tratamiento complementario para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo II cuando la dieta y ejercicio no suministran un control glucémico adecuado y el paciente se encuentra controlado con los dos principios activos a concentraciones determinadas que correspondan con la asociación.
- Como parte de la terapia triple con sulfonilureas o Tiazolidinas.

3.1.2.2. YODUK®

Expediente : 20086446
Radicado : 2014160771
Fecha : 2014/12/04
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A
Fabricante : Farmatech S.A

Composición:

Cada tableta contiene yoduro de potasio equivalente a 200 µg y 300 µg de yodo

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Las tabletas de yodo se usan como suplemento en estados donde los requerimientos de yodo se encuentran aumentados, incluyendo el embarazo y la lactancia. Además, como suplemento en la deficiencia sospechada o confirmada de yodo.

Contraindicaciones: No tome yodo tabletas si:

- alergia al yodo o a cualquiera de los componentes presentes en el medicamento.
 - Hipertiroidismo manifiesto.
- Hipertiroidismo latente, si la dosis es mayor de 150 µg /día.

Precauciones y Advertencias: Consulte a su médico antes de iniciar el tratamiento con Yodo tabletas en cualquiera de las situaciones que se relacionan a continuación:

- Vasculitis hipocomplementémica (inflamación de los vasos sanguíneos)

Acta No. 02 de 2015

Página 69 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Bocio (aumento de tamaño de la glándula tiroides)
- Tiroiditis autoinmune (inflamación de la glándula tiroides)
- Enfermedad renal (enfermedad en los riñones)
- Hiperpotasemia (altos niveles de potasio en sangre)
- Tuberculosis activa
- Uso concomitante de algunos medicamentos diuréticos (diuréticos ahorradores de potasio)

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, yodo tabletas puede producir efectos adversos, aunque estos no se presentan en todas las personas.

Los efectos adversos poco frecuentes (entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes) incluyen:

Trastornos endocrinos:

Bocio (aumento de tamaño de la glándula tiroides).

Hipertiroidismo (niveles de hormonas tiroideas muy altos) e hipotiroidismo (niveles de hormonas tiroideas muy bajos).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Púrpura trombocitopénica trombótica (trastorno de la sangre caracterizado por bajo número de plaquetas y de glóbulos rojos).

Trastornos gastrointestinales:

Náuseas y dolor abdominal.

Sabor metálico y aumento de salivación.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Urticaria (erupción en forma de ronchas y picor), erupciones (enrojecimiento inflamatorio de la piel) y angioedema (hinchazón alrededor de los ojos, labios y garganta).

Trastornos vasculares:

Vasculitis (hipersensibilidad al medicamento que conlleva inflamación y daño a los vasos sanguíneos de la piel).

Periarteritis fatal (enfermedad vascular en la cual las arterias pequeñas y medianas resultan inflamadas y dañadas).

Trastornos del sistema inmunológico:

Edema (hinchazón), incluidos edema facial y de glotis.

Acta No. 02 de 2015

Página 70 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Reacciones de hipersensibilidad (alergias).

Signos y síntomas semejantes a la enfermedad del suero: fiebre, artralgias, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y eosinofilia (aumento de un tipo de glóbulos blancos, los eosinófilos).

Interacciones:

Se conocen las siguientes interacciones para el yoduro potásico:

Con diuréticos ahorradores de potasio: El uso concomitante de yoduro potásico y diuréticos ahorradores de potasio produce una reducción de la excreción renal de potasio, que puede dar lugar a una hiperpotasemia grave (arritmias cardíacas) o incluso fatal (paro cardíaco).

Debe evitarse la combinación de yoduro potásico con diuréticos ahorradores de potasio. En el caso de requerirse la administración de ambos fármacos al mismo tiempo, es necesario monitorizar los niveles de potasio y ajustar la dosis de forma adecuada.

Con sales de litio: El uso concomitante de sales de litio con sales de potasio, puede producir hipotiroidismo. Por tanto, se debe evitar esta combinación siempre que sea posible. No obstante, en caso de que sea necesaria la administración de ambos fármacos y se desarrolle hipotiroidismo, puede utilizarse la hormona tiroidea para tratar los síntomas.

Con fármacos antitiroideos: El uso concomitante de agentes antitiroideos y yoduro potásico puede producir un efecto hipotiroideo aditivo.

Infórmele a su médico o farmacéutico que está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Interacción con pruebas de diagnóstico: Este medicamento puede afectar a la glándula tiroides. Su administración puede interferir en los análisis de función de esta glándula.

Informe a su médico de que está tomando este medicamento si tiene que someterse a un análisis de sangre o de orina.

Interacción con alimentos y bebidas: No se conocen interacciones de YODO tabletas con ningún alimento ni bebida.

Acta No. 02 de 2015

Página 71 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Dosificación y Grupo Etario:

Recuerde tomar el medicamento.

Las cantidades de yodo diarias recomendadas son:

- Adultos: 150µg – 300µg día. Máximo: 900µg/día
- Embarazo y lactancia: 200µg – 300 µg día Máximo: 1100 µg/ día

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con yodo tabletas. No suspenda el tratamiento antes, ya que podría no ejercer el efecto deseado.

Se recomienda tomar yodo tabletas oralmente después de la comida, con suficiente cantidad de líquido.

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
- Inserto versión 1

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

Composición:

Cada tableta contiene yoduro de potasio equivalente a 200 µg y 300 µg de yodo

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Indicado en la deficiencia de yodo y en estados en los cuales los requerimientos de yodo se encuentran aumentados

Acta No. 02 de 2015

Página 72 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: No tome yodo tabletas si:

- **alergia al yodo o a cualquiera de los componentes presentes en el medicamento.**
- **Hipertiroidismo manifiesto.**
- **Hipertiroidismo latente, si la dosis es mayor de 150 µg /día.**

Precauciones y Advertencias: Consulte a su médico antes de iniciar el tratamiento con Yodo tabletas en cualquiera de las situaciones que se relacionan a continuación:

- **Vasculitis hipocomplementémica (inflamación de los vasos sanguíneos)**
- **Bocio (aumento de tamaño de la glándula tiroides)**
- **Tiroiditis autoinmune (inflamación de la glándula tiroides)**
- **Enfermedad renal (enfermedad en los riñones)**
- **Hiperpotasemia (altos niveles de potasio en sangre)**
- **Tuberculosis activa**
- **Uso concomitante de algunos medicamentos diuréticos (diuréticos ahorradores de potasio)**

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, yodo tabletas puede producir efectos adversos, aunque estos no se presentan en todas las personas.

Los efectos adversos poco frecuentes (entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes) incluyen:

Trastornos endocrinos:

Bocio (aumento de tamaño de la glándula tiroides).

Hipertiroidismo (niveles de hormonas tiroideas muy altos) e hipotiroidismo (niveles de hormonas tiroideas muy bajos).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Púrpura trombocitopénica trombótica (trastorno de la sangre caracterizado por bajo número de plaquetas y de glóbulos rojos).

Trastornos gastrointestinales:

Náuseas y dolor abdominal.

Sabor metálico y aumento de salivación.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Acta No. 02 de 2015

Página 73 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Urticaria (erupción en forma de ronchas y picor), erupciones (enrojecimiento inflamatorio de la piel) y angioedema (hinchazón alrededor de los ojos, labios y garganta).

Trastornos vasculares:

Vasculitis (hipersensibilidad al medicamento que conlleva inflamación y daño a los vasos sanguíneos de la piel).

Periarteritis fatal (enfermedad vascular en la cual las arterias pequeñas y medianas resultan inflamadas y dañadas).

Trastornos del sistema inmunológico:

Edema (hinchazón), incluidos edema facial y de glotis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Reacciones de hipersensibilidad (alergias).

Signos y síntomas semejantes a la enfermedad del suero: fiebre, artralgias, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y eosinofilia (aumento de un tipo de glóbulos blancos, los eosinófilos).

Interacciones:

Se conocen las siguientes interacciones para el yoduro potásico:

Con diuréticos ahorradores de potasio: El uso concomitante de yoduro potásico y diuréticos ahorradores de potasio produce una reducción de la excreción renal de potasio, que puede dar lugar a una hiperpotasemia grave (arritmias cardíacas) o incluso fatal (paro cardíaco).

Debe evitarse la combinación de yoduro potásico con diuréticos ahorradores de potasio. En el caso de requerirse la administración de ambos fármacos al mismo tiempo, es necesario monitorizar los niveles de potasio y ajustar la dosis de forma adecuada.

Con sales de litio: El uso concomitante de sales de litio con sales de potasio, puede producir hipotiroidismo. Por tanto, se debe evitar esta combinación siempre que sea posible. No obstante, en caso de que sea necesaria la administración de ambos fármacos y se desarrolle hipotiroidismo, puede utilizarse la hormona tiroidea para tratar los síntomas.

Con fármacos antitiroideos: El uso concomitante de agentes antitiroideos y yoduro potásico puede producir un efecto hipotiroideo aditivo.

Infórmele a su médico o farmacéutico que está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Interacción con pruebas de diagnóstico: Este medicamento puede afectar a la glándula tiroides. Su administración puede interferir en los análisis de función de esta glándula.

Informe a su médico de que está tomando este medicamento si tiene que someterse a un análisis de sangre o de orina.

Interacción con alimentos y bebidas: No se conocen interacciones de YODO tabletas con ningún alimento ni bebida.

Dosificación y Grupo Etario:

Recuerde tomar el medicamento.

Las cantidades de yodo diarias recomendadas son:

- Adultos: 150µg – 300µg día. Máximo: 900µg/día
- Embarazo y lactancia: 200µg – 300 µg día Máximo: 1100 µg/ día

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con yodo tabletas. No suspenda el tratamiento antes, ya que podría no ejercer el efecto deseado.

Se recomienda tomar yodo tabletas oralmente después de la comida, con suficiente cantidad de líquido.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Con fórmula médica

Norma Farmacológica: 21.2.1.0.N10

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

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

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1. BEFINFER® 6 MUI BEFINFER® 12 MUI

Expediente : 20076483
Radicado : 2014050825/2014138570
Fecha : 2014/04/30
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
Fabricante : Laboratorios Clausen S.A

Composición:

Befinifer® 6 MUI: Cada jeringa prellenada contiene interferón beta 1A recombinante humano 6 MUI.

Befinifer® 12 MUI: Cada jeringa prellenada contiene interferón beta 1A recombinante humano 12 MUI.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

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

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

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

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

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

Los pacientes afectados de cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica durante el inicio del tratamiento. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento pueden ser estresantes para los pacientes 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 μ g (6 MUI) y 44 μ g (12 MUI).

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

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

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

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

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

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

Vía de administración: Subcutánea.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014008639 generado por concepto del Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.3.2., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para los productos de la referencia.

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

3.1.3.2. GROWTROPIN AQ 16 U /2 mL INYECTABLE

Expediente : 19938613
Radicado : 2014138665
Fecha : 2014/10/24
Interesado : Closter Pharma S.A.S.

Composición: Cada vial de 2 mL contiene somatropina 16 IU

Acta No. 02 de 2015

Página 80 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Solucion inyectable. Multidosis.

Presentaciones comerciales: Caja x 1 vial x 16 UI/ 2 mL.

Indicaciones: Tratamiento de largo plazo de niños que presentan falla en el crecimiento debido a inadecuada secreción de hormona de crecimiento pituitaria. Síndrome de Turner y para mejorar la composición corporal en niños con síndrome de Prader Willi.

Contraindicaciones: No debe ser utilizado en individuos con fusión epifisiaria o epifisis cerrada. No utilizar si existe evidencia de actividad tumoral. Las lesiones intracraneales deben ser inactivas y la terapia tumoral completa antes de iniciar la terapia. Retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa.

Precauciones y Advertencias: Descontinuar su uso si se evidencia crecimiento de tumores. Podría inducir la resistencia a la insulina. Los pacientes deben ser observados por síntomas de intolerancia a la glucosa. Debe tomarse cuidado especial con dosis de glucocorticoides cuando es administrada a pacientes con coexistente deficiencia de ATCH. Hígado: puede ocurrir incremento de GOT, GPT y ALP. Sistema digestivo: puede ocurrir náuseas, vómito y dolor abdominal. Sistema óseo y muscular: puede existir malformación espinal, parálisis periódicas. Otros: sensación de quemazón y dolor en el lugar de la inyección, edema, dolor de cabeza, pérdida de pániculos adiposos, puede ocurrir un incremento de glóbulos blancos, ácidos grasos libres y un incremento en el fosfato sérico. El tratamiento debe ser dirigido por médicos con experiencia en diagnóstico y tratamiento de pacientes deficientes de hormona de crecimiento.

Reacciones adversas: Sensación de quemazón y dolor en el lugar de la inyección, edema, dolor de cabeza, pérdida de pániculos adiposos, puede ocurrir un incremento de glóbulos blancos, ácidos grasos libres y un incremento en el fosfato sérico.

Interacciones: Glucocorticoides

Dosificación y grupo etario: Acorde con el criterio médico. Se recomienda una dosis de 0,6 UI (0,2 mg) por kg de peso semanal. (5 a 7 inyecciones subcutáneas)

Vía de administración: Subcutánea o intramuscular.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para continuar

Acta No. 02 de 2015

Página 81 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

con el proceso de Renovación de Registro Sanitario, para el producto de la referencia referencia.

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

Indicaciones: Tratamiento de largo plazo de niños que presentan falla en el crecimiento debido a inadecuada secreción de hormona de crecimiento pituitaria. Síndrome de Turner y para mejorar la composición corporal en niños con síndrome de Prader Willi.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a somatropina o algunos de los componentes del producto. No debe ser utilizado en individuos con fusión epifisiaria o epifisis cerrada. No utilizar si existe evidencia de actividad tumoral. Las lesiones intracraneales deben ser inactivas y la terapia tumoral completa antes de iniciar la terapia. Retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa.

Precauciones y Advertencias: Descontinuar su uso si se evidencia crecimiento de tumores. Podría inducir la resistencia a la insulina. Los pacientes deben ser observados por síntomas de intolerancia a la glucosa. Debe tomarse cuidado especial con dosis de glucocorticoides cuando es administrada a pacientes con coexistente deficiencia de ATCH. Hígado: puede ocurrir incremento de GOT, GPT y ALP. Sistema digestivo: puede ocurrir náuseas, vómito y dolor abdominal. Sistema óseo y muscular: puede existir malformación espinal, parálisis periódicas. Otros: sensación de quemazón y dolor en el lugar de la inyección, edema, dolor de cabeza, pérdida de pannículos adiposos, puede ocurrir un incremento de glóbulos blancos, ácidos grasos libres y un incremento en el fosfato sérico. El tratamiento debe ser dirigido por médicos con experiencia en diagnóstico y tratamiento de pacientes deficientes de hormona de crecimiento. Riesgo de leucemia, riesgo de muerte súbita en niño con Síndrome de Prader-Willi

Reacciones adversas: Sensación de quemazón y dolor en el lugar de la inyección, edema, dolor de cabeza, pérdida de pannículos adiposos, puede ocurrir un incremento de glóbulos blancos, ácidos grasos libres y un incremento en el fosfato sérico.

Interacciones: Glucocorticoides

Dosificación y grupo etario: Acorde con el criterio médico. Se recomienda una dosis de 0,6 UI (0,2 mg) por kg de peso semanal. (5 a 7 inyecciones subcutáneas)

Vía de administración: Subcutánea o intramuscular.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

3.1.3.3. TERIPAX®

Expediente : 20084031
Radicado : 2014137257
Fecha : 2014/10/23
Interesado : Humax Pharmaceutical
Fabricante : Virchow Biotech Pvt. Ltd

Composición: Cada mL contiene teriparatida (hormona recombinante humana paratiroidea) 250 µg

Presentaciones comerciales: Teripax® 250 µg/ml vial por 5 mL
Teripax® 250 µg/ml pen por 3 mL

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Teripax® está indicado como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas, para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis, en el tratamiento de mujeres y hombres con osteoporosis asociada con una terapia sistémica sostenida de un glucocorticoide (dosis diaria equivalente a 5 mg o mayores de prednisona) y con elevado riesgo de fractura. Esto incluye mujeres y hombres con historia de fracturas osteoporóticas o quienes tienen una DMO baja.

Contraindicaciones: Teripax® no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica. No ha sido estudiado en poblaciones pediátricas. No deberá ser utilizado en pacientes pediátricos o en adultos jóvenes con epífisis abiertas. Debe excluirse del tratamiento a los pacientes con hipercalcemia preexistente. Debe ser utilizado con precaución en

pacientes con urolitiasis activa o reciente, debido al potencial de exacerbar esta condición. No debe administrarse en mujeres embarazadas o que deseen amamantar.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias: Estudios reportados en ratas indican un incremento en la aparición de osteosarcoma, relacionado con el tiempo de administración de teriparatida. Se recomienda una duración de tratamiento menor o igual a 2 años.

Teripax® no ha sido estudiado en la población pediátrica. En los pacientes pediátricos se incrementa el riesgo de osteosarcoma y no puede ser usado en pacientes pediátricos y jóvenes que tengan una epífisis abierta.

Precauciones:

Urolitiasis:

La teriparatida no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente, por el riesgo potencial de empeoramiento.

Hipotensión ortostática:

En los ensayos clínicos a corto plazo realizados se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente unos minutos y unas pocas horas después. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

Insuficiencia renal:

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Población adulta más joven:

La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada.

En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con teriparatida debe interrumpirse.

Duración del tratamiento:

Estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

Reacciones adversas:

La siguiente tabla resume las reacciones adversas asociadas al uso de teriparatida observadas en los ensayos clínicos de osteoporosis y después de la comercialización. La clasificación de las reacciones adversas se ha llevado a cabo así:

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 ($< 1/10.000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Frecuentes:</i> Anemia
Trastornos del sistema inmunológico <i>Raras:</i> Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Frecuente:</i> Hipercolesterolemia <i>Poco frecuentes:</i> Hipercalcemia superior a 2.76 mmol/L, Hiperuricemia <i>Raras:</i> Hipercalcemia superior a 3.25 mmol/L
Trastornos siquiátricos <i>Frecuentes:</i> Depresión
Trastornos del sistema nervioso <i>Frecuentes:</i> Mareo; Cefalea, Ciática, síncope.
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes:</i> Vértigo
Trastornos cardíacos <i>Frecuentes:</i> Palpitaciones <i>Poco frecuentes:</i> Taquicardia
Trastornos vasculares <i>Frecuentes:</i> Disnea <i>Poco frecuentes:</i> Enfisema
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes:</i> Náusea; vómito, Hernia de hiato, reflujo gastroesofágico <i>Poco frecuentes:</i> Hemorroides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes:</i> Aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo <i>Muy frecuentes:</i> Dolor en las extremidades <i>Frecuentes:</i> Calambres musculares

<i>Poco frecuentes:</i> Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*
Trastornos renales y urinarios <i>Poco frecuentes:</i> Incontinencia urinaria; poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis <i>Raras:</i> Fallo/Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Frecuentes:</i> Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección <i>Poco frecuentes:</i> Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección <i>Raras:</i> Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico)
Exploraciones complementarias <i>Poco frecuentes:</i> Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina
*Se han notificado casos graves de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.

Descripción de las reacciones adversas:

En los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con una diferencia de frecuencia $\geq 1\%$ comparado con placebo: vértigo, náusea, dolor en las extremidades, mareo, depresión, disnea.

La teriparatida aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico. Sin embargo, la hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis. Se detectaron anticuerpos que producían una reacción cruzada con teriparatida. Generalmente, los anticuerpos se detectaron por primera vez después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de la retirada del tratamiento. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la Densidad Mineral Ósea (DMO).

Interacciones: En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida no alteró el efecto cardíaco de la digoxina.

Sin embargo, notificaciones esporádicas de casos, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

La teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida y no se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida, no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina, ni las reacciones adversas clínicas.

Dosificación y grupo etario:

Dosis y administración:

Posología:

La dosis recomendada de Teripax[®] es de 20 microgramos, administrados una vez al día.

Se recomienda que la duración máxima del tratamiento con Teripax[®] sea de 24 meses.

El ciclo de 24 meses de tratamiento con Teripax[®] no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D, si el aporte dietético no es suficiente.

Después de suspender el tratamiento con Teripax[®] los pacientes pueden continuar con otros tratamientos para la osteoporosis.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo:

El uso de Teripax[®] está contraindicado.

Lactancia:

No se sabe si Teripax[®] se distribuye en la leche materna. No se recomienda el uso en mujeres que estén lactando.

Pediátrico:

No hay experiencia en niños con el uso de Teripax[®]. No puede usarse en pacientes pediátricos o adolescentes con epítesis abierta.

Ancianos:

Acta No. 02 de 2015

Página 87 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

No es necesario un ajuste en la dosis.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1

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

3.1.3.4. HEPAFERON

Expediente : 20084026
Radicado : 2014137239
Fecha : 2014/10/23
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A
Fabricante : Virchow Biotech Pvt. LTD

Composición: Cada vial por 0.5 mL contiene 50 µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg de PEGInterferon alfa-2b

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Presentaciones comerciales:

Peg-Interferon alfa 2b 50 µg/ 0.5 mL (vial)

Acta No. 02 de 2015

Página 88 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Peg-Interferon alfa 2b 80 µg / 0.5 mL (vial)
Peg-Interferon alfa 2b 100 µg / 0.5 mL (vial)
Peg-Interferon alfa 2b 120 µg / 0.5 mL (vial)
Peg-Interferon alfa 2b 150 µg / 0.5 mL (vial)

Indicaciones:

Hepaferon se encuentra indicado en el tratamiento de la hepatitis C crónica y de la hepatitis B crónica.

Se considera que el tratamiento óptimo para la hepatitis C crónica es la administración de la combinación de Peginterferón alfa-2b con ribavirina. Esta combinación de Peginterferón alfa-2b con ribavirina está indicada en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica no tratados previamente, en los que ha fallado el tratamiento y en los no respondedores que tienen transaminasas normales o elevadas, sin descompensación hepática, incluyendo aquellos con evidencia histológica de cirrosis (Child-Pugh clase A) y quienes tienen niveles positivos para RNA viral. Esta combinación también está indicada en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica coinfectados con VIH clínicamente estable. Los pacientes deben ser de 18 años de edad o mayores, con enfermedad hepática compensada.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquier interferón o a cualquiera de los excipientes.
- Hepatitis autoinmune o antecedentes de enfermedad autoinmune. Enfermedad hepática descompensada.
- Cuando se use en combinación con ribavirina, pacientes con depuración de creatinina < 50 ml/min.
- Embarazo y lactancia.
- Los hombres, cuya pareja mujer este embarazada, no deben ser tratados con la terapia combinada de Peginterferón alfa-2b y ribavirina.

Precauciones y Advertencias:

Los pacientes deben ser monitoreados con el fin de detectar las siguientes condiciones graves, algunas de las cuales pueden amenazar la vida. Los pacientes con estados persistentemente severos o de empeoramiento de los síntomas, deben suspender el tratamiento.

Eventos Neuropsiquiátricos: Eventos fatales o que amenacen la vida; incluyendo suicidio; ideación homicida o suicida; depresión, recaída a la adicción con drogas; sobredosis y conductas agresivas; han ocurrido en pacientes con y sin previo diagnóstico de desórdenes psiquiátricos, durante el tratamiento con Peginterferón alfa-2b.

Pacientes quienes han exhibido o pre-existido condiciones psiquiátricas graves o antecedentes de desórdenes psiquiátricos graves, no deberán ser tratados con Hepaferón

Toxicidad de medula ósea: El Peginterferón alfa-2b suprime la función de la medula ósea, algunas veces resultando en severas citopenias. El Peginterferón alfa-2b debe ser discontinuado en los pacientes quienes desarrollen un decrecimiento severo en el conteo de neutrófilos y plaquetas.

La ribavirina puede potenciar la neutropenia inducida por interferón alfa-2b. Muy raramente el interferón alfa puede ser asociado con anemia aplásica.

Desordenes endocrinos: El interferón alfa-2b pegilado causa o agrava el hipotiroidismo o el hipertiroidismo. Se ha observado hiperglicemia en pacientes tratados con Peginterferón alfa-2b.

Los pacientes con estas condiciones que no pueden ser tratados efectivamente con medicamentos no deben ser tratados con la terapia de interferón alfa- 2b.

Los pacientes quienes desarrollen estas condiciones durante el tratamiento y no pueden ser controladas con medicamentos no se debe continuar con la terapia de Peginterferón alfa-2b.

Eventos Cardiovasculares: Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales, que reciben terapia con Peginterferón alfa-2b, requieren seguimiento continuo de estas condiciones. Es recomendado que los pacientes quienes tienen pre-existencia de anomalías cardíacas, se les realice un electrocardiograma antes y durante el tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) usualmente responden a la terapia convencional, pero pueden requerir que la terapia con Peginterferón alfa-2b sea discontinuada.

Los pacientes con antecedentes de trastornos cardíacos significativos o inestables no deben ser tratados con terapia de combinación de Peginterferón alfa-2b / ribavirina.

Cambios pulmonares: como disnea; infiltrados pulmonares, bronquiolitis obliterante, neumonía intersticial y sarcoidosis, pueden ser inducidas o aumentadas; dando como resultado en una falla respiratoria y/o la muerte del paciente.

La terapia combinada de Peginterferón alfa-2b debe ser suspendida en pacientes que desarrollen infiltrados pulmonares o un deterioro en la función pulmonar. Los pacientes que reanuden el tratamiento deben ser monitoreados.

Hipersensibilidad aguda: La hipersensibilidad aguda es rara. Si esto ocurre durante el tratamiento con Hepaferon, este debe suspenderse e inmediatamente, iniciar manejo médico.

Función hepática: En pacientes con signos de descompensación hepática, el tratamiento con Peginterferón alfa-2b debe ser suspendido.

Función renal: En pacientes con disfunción renal (incluida falla renal crónica) o aclaramiento de creatinina <50 mL/min; no debe usarse el Peginterferón alfa-2b.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser monitoreados estrechamente y la dosis de Peginterferón alfa-2b debe ajustarse.

Si la creatinina aumenta a >2 mg/dL, el tratamiento con Peginterferón alfa-2b se debe suspender.

Cambios oculares: En raras instancias, después del tratamiento con Interferón alfa, se reportaron desordenes oftálmicos: Hemorragias retinianas, manchas algodinosas y obstrucción de la arteria o vena retinianas.

Cambios en tiroides: Anormalidades como hipotiroidismo o hipertiroidismo se han desarrollado en pacientes con hepatitis B crónica que son tratados con Peginterferón alfa-2b.

Otras: Reportes sugieren que el interferón alfa-2b exacerba enfermedades preexistentes como psoriasis y sarcoidosis. Por lo tanto el uso de Hepaferon en pacientes con psoriasis o sarcoidosis está recomendado solo si el beneficio justifica el riesgo potencial.

El tratamiento con interferones alfa puede conducir al desarrollo de enfermedades autoinmunes. Como resultado, las manifestaciones clínicas de estas enfermedades durante el tratamiento con interferón pueden ocurrir más frecuentemente en pacientes predispuestos al desarrollo de enfermedades autoinmunes.

- **Pruebas de laboratorio:** las pruebas estándar de laboratorio, bioquímicas de sangre y de función de la tiroides están recomendadas en todos los pacientes antes y a la 2ª y 4ª semana de tratamiento y, periódicamente, durante el tratamiento con Peginterferón alfa-2b.

Los valores que pueden ser considerados como referencia son:

Plaquetas	$\geq 100 \times 10^9/L$
Conteo de neutrófilos	$\geq 1.5 \times 10^9/L$
TSH	0.35 – 0.55 U/L

Uso en niños: El Peginterferón alfa-2b no está recomendado para su uso en niños ni adolescentes menores de 18 años. No hay experiencia en esta población.

Uso en pacientes de edad avanzada: En general los pacientes jóvenes tienden a responder mejor al tratamiento de interferón que los pacientes de edad avanzada.

El tratamiento con interferón incluido el interferón pegilado está asociado con efectos adversos que pueden ser más severos en ancianos.

Por lo tanto se debe tener precaución con esta población.

Ribavirina no puede ser usada en pacientes con un aclaramiento de creatinina <50 ml/min.

Embarazo y lactancia:

Embarazo categoría C: Monoterapia con Peginterferón:

- El interferon alfa-2b ha demostrado que tiene efectos abortivos en *Macaca mulatta* (Monos Rhesus) en 90 y 180 veces la dosis subcutánea recomendada de 3 millones de unidades internacionales (UI)/m² tres veces por semana (TIW). La absorción fue observada en todos los grupos de análisis (Dosis de 7.5, 1.5 y 30 MIU/kg, todos los días); y fue estadísticamente significativo versus el grupo control de dosis medias y altas (correspondiente a 90 y 180 veces de la dosis máxima recomendada para adultos).
- Hepaferon debe ser usado en mujeres embarazadas únicamente si el riesgo potencial es menor frente al beneficio del paciente.
- Hepaferon está indicado en mujeres en edad fértil únicamente cuando se esté usando un método anticonceptivo durante el tratamiento.

Lactancia:

No se sabe si Peginterferón alfa-2b es eliminado por la leche materna; sin embargo; estudios en ratones se ha demostrado que Peginterferón alfa-2b es excretado en la leche.

Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes a causa del medicamento, una decisión se debe tomar si es necesario interrumpir la lactancia o

suspender la terapia con Peginterferón alfa-2b; teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Embarazo categoría X: Uso combinado con ribavirina

Efectos significativos de teratogenicidad han sido demostrados en todas las especies de animales expuestos a ribavirina. Ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas y en hombres donde su pareja se encuentre embarazada.

Reacciones adversas:

Los estudios publicados usando altas dosis de Peginterferón alfa-2b recombinante en pacientes tratados con hepatitis B crónica, muestran incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia, anorexia, náusea, vomito; diarrea; escalofríos, síntomas similares de gripe, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareos. La severidad de los efectos secundarios incrementa con las dosis altas. Sin embargo, los efectos indeseables fueron usualmente manejados con un ajuste de dosis.

Incidencia de efectos secundarios:

Alopecia	35.3%
Anorexia	46.1%
Artralgia	53.8%
Ansiedad	1.5%
Fatiga	67.6%
Síndrome gripal	56.9%
Dolor de cabeza	49.2%
Mialgia	13.8%

Dosificación y grupo etario:

Para Hepatitis C:

Monoterapia con Hepaferon:

La dosis recomendada de Hepaferon es 1.0 mcg/kg por semana vía subcutánea por un año.

La dosis debe ser administrada el mismo día de la semana.

Terapia combinada de Hepaferon/Ribavirina:

Genotipo 1 y 4:

Hepaferon 1.5 mcg/kg por semana + ribavirina (800mg/día para $\leq 65\text{Kg}$; 1000mg/día para $> 65\text{-}85\text{kg}$; 1200mg/día para $>85\text{-}105\text{ Kg}$; 1400 mg/día para $>105\text{kg}$) por 48 semanas.

Acta No. 02 de 2015

Página 93 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Genotipo 2 y 3:

Hepaferon 1.5 mcg/kg por semana + ribavirina 800mg/día por 24 semanas.

Ribavirina no puede ser administrada en pacientes con una depuración de creatinina < 50 ml/min.

Para Hepatitis B:

La recomendación de la dosis de Hepaferon es 1.0 -1.5 mcg/kg/semana durante al menos 24 semanas y hasta 52 semanas.

Los pacientes genotipo C y D son de difícil tratamiento y pueden ser beneficiados de una dosis más alta y de una mayor duración en el tratamiento.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica

-Inserto versión 1

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

**3.1.3.5. PLEGRIDY® 63 µg
PLEGRIDY® 94 µg
PLEGRIDY® 125 µg**

Expediente : 20084464

Radicado : 2014141609

Fecha : 2014/10/30

Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG.

Acta No. 02 de 2015

Página 94 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada solución inyectable contiene peginterferon beta-1a 63 µg, 94 µg o 125 µg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones comerciales: Jeringa prellenada y Pluma con jeringa prellenada

Indicaciones: Plegridy® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al interferón beta recombinante o natural, al peginterferón, o a alguno de los excipientes.
- Inicio del tratamiento durante el embarazo.
- Pacientes con depresión severa y/o ideas suicidas

Precauciones y Advertencias:

- Daño hepático
- Depresión
- Reacciones de hipersensibilidad
- Reacciones en el área de inyección
- Disminución de la cuenta de sangre periférica
- Trastornos renales y urinarios
- Microangiopatía trombótica
- Anomalías de laboratorio
- Crisis epilépticas
- Enfermedad cardíaca
- Inmunogenicidad
- Insuficiencia hepática
- Contenido de sodio

Reacciones adversas: Eritema en el área de inyección, enfermedad de tipo gripal, pirexia, cefalea, mialgia, escalofríos, dolor en el área de inyección, astenia, prurito en el área de la inyección y artralgia

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción. Los pacientes pueden recibir Plegridy® y corticosteroides durante las recaídas. Los interferones reducen la

Acta No. 02 de 2015

Página 95 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

actividad de las enzimas dependientes del citocromo P450 hepático en los humanos. Se debe tener precaución cuando Plegridy® se administre en combinación de medicamentos que tenga un margen terapéutico estrecho y dependan del sistema del citocromo P450 hepático como los antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos

Dosificación y grupo etario: Inicio de tratamiento: 63 microgramos en la primera dosis, 94 microgramos en la semana 2.

Dosis: 125 microgramos en la semana 3 y posteriormente cada 2 semanas.

Población pediátrica: no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 18 años de edad.

Insuficiencia renal: no se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: no se ha estudiado esta población

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

-Inserto versión 1 de Septiembre 18, 2014. Revisión 2 de Octubre 23, 2014

-Información para prescribir versión 1 de Septiembre 18, 2014. Revisión 2 de Octubre 23, 2014

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

3.1.3.6. RITMIDON

Expediente : 20084815

Radicado : 2014144595

Fecha : 2014/11/06

Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Fabricante : Intas Biopharmaceuticals LTD.

Acta No. 02 de 2015

Página 96 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada vial de solución concentrada para infusión contiene 10 mg/mL de rituximab.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Presentaciones comerciales:

Ritmidon: Rituximab solución concentrada para infusión 100 mg

Ritmidon: Rituximab solución concentrada para infusión 500 mg

Indicaciones: Ritmidon está indicado para el tratamiento de las siguientes entidades:

Linfomas no Hodgkin: Tratamiento de pacientes con linfomas no Hodgkin de bajo grado o folicular de células B CD20 (+) en recidiva o resistente a la quimioterapia. Tratamiento de pacientes con linfoma folicular en estadios III-IV no tratados anteriormente, en asociación con la quimioterapia CVP. Tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. Tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20 (+) en asociación con la terapia CHOP.

Contraindicaciones: Ritmidon está contraindicado en pacientes con antecedente conocido o sospechado de alergia a Rituximab, o a cualquier otro componente del producto o a las proteínas murinas.

Precauciones y Advertencias:

- Embarazo: La inmunoglobulina G, tiene la capacidad de atravesar la barrera placentaria. Se ha documentado la depleción transitoria de células B y linfocitopenia en hijos lactantes de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por esta razón no se recomienda el uso de Ritmidon durante la gestación, excepción hecha de un beneficio mayor al riesgo conocido. Las mujeres en edad fértil que se hallan en tratamiento con Ritmidon, deben utilizar métodos anticonceptivos a lo largo de todo el tratamiento, y durante los doce meses subsecuentes.
- Lactancia: No se sabe si Rituximab es secretado a través de la leche materna; sin embargo es bien conocido que la inmunoglobulina G pasa a la leche materna, por lo cual no se recomienda el uso de Ritmidon durante la lactancia.
- Niños y adolescentes: No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rituximab en niños o adolescentes. Se han reportado casos de hipergamaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, los cuales en algunos casos fueron severos y

Acta No. 02 de 2015

Página 97 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

requirieron manejo con sustitutivo con inmunoglobulinas durante largo tiempo. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

- Reacciones relacionadas con la infusión: La administración en infusión de Ritmidon comporta reacciones que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y otros mediadores químicos. Clínicamente una reacción grave relacionada con la infusión, puede ser indistinguible de una reacción alérgica o de un síndrome de liberación de citoquinas. Estas pueden ser fatales. Las reacciones graves se presentan con mayor frecuencia durante las primeras dos horas de la primera infusión, y caracterizándose por síntomas pulmonares, síndrome de lisis tumoral agudo, fiebre, escalofríos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una masa tumoral grande o un número alto ($> 25 \times 10^9$ /L) de células malignas en circulación, pueden correr un riesgo mayor de sufrir una reacción grave relacionado con la infusión.

Los síntomas de una reacción suelen ser reversibles una vez interrumpida la infusión. Se recomienda tratar la aparición de los mismos con Difenhidramina y Acetaminofén. De acuerdo a la severidad de los mismos, se puede requerir el uso de Broncodilatadores o solución salina intravenosa. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior, cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes pueden completar todo el tratamiento con Rituximab, ya que no se puso en riesgo su vida. La continuación del tratamiento con Rituximab, tras la resolución completa de los síntomas y signos, rara vez ha conducido a una recidiva de reacciones graves relacionadas con la infusión. Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas o de otro tipo de tras la administración intravenosa de proteínas. Ante la eventualidad de una reacción alérgica a Rituximab debe disponerse de Epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato.

En los pacientes con cifras altas ($> 25 \times 10^9$ /L) de células malignas circulantes o con una masa tumoral grande, pueden correr un riesgo mayor de sufrir reacciones asociadas con la infusión, especialmente graves. Se requiere precaución extrema y una vigilancia estrecha en este tipo de pacientes, durante la primera infusión; además se debe evaluar la conveniencia de una velocidad de infusión menor, durante la primera infusión, o el fraccionamiento de la dosis en dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo siguiente si el recuento leucocitario es aún $> 25 \times 10^9$ /L.

- Trastornos pulmonares: Se han reportado casos de broncoespasmo y disnea graves que desembocan en hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda.

El curso fue variable, e incluyó casos de deterioro progresivo desde el inicio o posterior a mejorías iniciales. Si el paciente presenta reacciones pulmonares graves relacionadas con la infusión, debe estar bajo una vigilancia estrecha, hasta la resolución de los síntomas. La mayor frecuencia de este tipo de problema está en las primeras dos horas de la primera infusión. Si el trastorno pulmonar es grave, la infusión se debe suspender inmediatamente e iniciar el manejo terapéutico procedente.

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o infiltración tumoral de los pulmones, tienen un riesgo mayor de presentar este tipo de síntomas, por lo cual debe recibir una vigilancia cuidadosa y su tratamiento una especial precaución. La continuación del tratamiento tras la plena resolución de los síntomas y signos, rara vez ha conducido a una recidiva plena de reacciones graves asociadas a la infusión.

- **Lisis tumoral aguda:** Rituximab induce lisis celular CD20+ tanto benigna como maligna. Se ha descrito lisis tumoral aguda (hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia, insuficiencia renal aguda o aumento de la LDH) en pacientes que reciben la primera infusión de Rituximab. Este riesgo es mayor en pacientes con masas tumorales grandes o con números altos de células malignas circulantes ($> 25 \times 10^9/L$). Siempre se debe considerar el uso de medidas profilácticas. De la misma manera, el tratamiento con Ritmidon debe administrarse en un entorno hospitalario con equipamiento completo de reanimación inmediata y bajo la vigilancia médica.
- **Sistema cardiovascular:** La infusión de Rituximab, se puede asociar a hipotensión. Si el paciente es un hipertenso en tratamiento, se debe considerar la posibilidad de retirar el medicamento, antes de iniciar la infusión de Ritmidon. En pacientes con cardiopatías, se ha descrito la presencia de arritmias, angina de pecho y fibrilación auricular durante la infusión con Rituximab, por lo cual estos pacientes ameritan un proceso de vigilancia especial durante la infusión con Ritmidon.
- **Sistema Hematopoyético:** Las infusiones de Rituximab no se han asociado a efectos mielodepresores. Sin embargo, la infusión de Ritmidon requiere de una especial precaución en aquellos pacientes con recuentos de Neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$ o de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$. Siempre que Ritmidon haga parte de una terapia CHOP o CVP, se recomienda el seguimiento periódico de hemograma.
- **Infecciones:** No se recomienda el inicio de tratamiento de Ritmidon en pacientes con infecciones activas.

- **Hepatitis:** Se han notificado casos de reactivaciones de hepatitis B, durante el tratamiento con Rituximab en asociación con quimioterapia citotóxica, los cuales incluso han sido fatales. Se debe considerar la pertinencia de determinar la presencia del virus de la hepatitis B, antes de iniciar el tratamiento con Ritmidon. A los pacientes portadores y a los que tienen el antecedente de hepatitis B, se les debe mantener en vigilancia estrecha durante y después del tratamiento con Ritmidon.

- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva:** Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, durante el tratamiento con Rituximab en asociación con quimioterapia citotóxica de pacientes con Linfoma no Hodgkin. Siempre se debe considerar esta posibilidad, ante la aparición de síntomas neurológicos.

- **Reacciones cutáneas:** En muy raras ocasiones se ha reportado la aparición de síntomas cutáneos o síndrome de Steven-Johnson en pacientes que están recibiendo tratamiento con Rituximab. Ante este tipo de hallazgo, se debe suspender el tratamiento inmediatamente.

Vacunación e inmunizaciones: No se recomienda la vacunación con virus o vectores vivos después del tratamiento con Ritmidon. Sin embargo, se ha observado que los pacientes tratados con Rituximab, si pueden ser inmunizados con vacunas con virus o vectores no vivos.

Reacciones adversas: Asociadas a la monoterapia con Rituximab para Linfomas no Hodgkin de bajo grado o foliculares o a la terapia de mantenimiento

- **Infecciones o infestaciones:** Infecciones bacterianas, fúngicas y/o víricas; neumonías, septicemia y/o síndrome febril.
- **Sistema hematopoyético:** Neutropenia, Leucopenia, Anemia y Trombocitopenia.
- **Sistema inmune:** Reacciones de hipersensibilidad y angioedema.
- **Metabolismo y nutrición:** Hiperglicemia, pérdida involuntaria de peso, aumento de la LDH y/o hipocalcemia.
- **Psiquiátrico:** Depresión y/o ansiedad.
- **Sistema Nervioso:** Parestesias, Hipoestesias, agitación psico-motora, insomnio, mareos y alteración del gusto.
- **Sistema ocular:** Alteración de la secreción de lágrimas y/o conjuntivitis.
- **Sistema auditivo:** Acúfenos y/o otalgias.
- **Sistema cardiovascular:** Hipertensión, hipotensión, arritmias y taquicardia, infarto agudo del miocardio y/o fibrilación auricular.
- **Sistema respiratorio:** Broncoespasmo, dolor torácico, disnea y/o tos.
- **Sistema gastrointestinal:** Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagias, estomatitis, estreñimiento, dispepsia e hiporexia.

- Sistema cutáneo: Prurito, exantema, urticaria, alopecia y/o sudoración.
- Sistema músculo-esquelético: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor cervical y/o dorsolumbar.

Asociadas a poliquimioterapia y Rituximab para Linfoma no Hodgkin (R-CHOP; R-CVP; R-FC):

- Infecciones o infestaciones: bronquitis, sinusitis y/o hepatitis B (incluyendo reactivaciones).
- Sistema hematopoyético: Neutrocitopenia febril, trombocitopenia, pancitopenia y/o granulocitopenia.
- Sistema cutáneo: Alopecia.
- Síntomas generales: Fiebre, fatiga y/o escalofríos.

Interacciones: Existen datos limitados acerca de la interacción farmacológica de Rituximab con otros medicamentos. No se ha demostrado que Rituximab modifique o altere el comportamiento farmacocinético de Fludarabina o Ciclofosfamida, así como estas tampoco alteran la cinética de Rituximab. El comportamiento cinético de Rituximab, tampoco se ve alterado por el uso de Metotrexate.

Dosificación y grupo etario:

Ritmidon debe administrarse en infusión intravenosa (IV) por una vía específica, en un entorno hospitalario con un equipamiento completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un médico experimentado.

- La solución para infusión preparada de Ritmidon no debe administrarse en infusión rápida o en bolo IV.
- Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico / antipirético y un antihistamínico antes de la infusión de Ritmidon. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, particularmente si Ritmidon no se administra con quimioterapia que contenga esteroides.

Dosis Habitual en linfomas no Hodgkin de bajo grado o foliculares

- Tratamiento inicial: La dosis recomendada de Ritmidon en monoterapia para pacientes adultos es de 350 mg/m² de superficie corporal, administrado en infusión IV una vez por semana durante 4 semanas.

La dosis recomendada de Ritmidon en asociación con cualquier quimioterapia (R-CVP, R-MCP, R-CHOP) es de 375 mg/m² de superficie corporal durante 8 días (21 días por ciclo) y durante 6 ciclos (21 días/ciclo) con R-CHVP-Interferón.

Ritmidon debe administrarse el día 1 de cada ciclo tras la administración IV del componente glucocorticoide de la quimioterapia (si procede).

- Ajuste de dosis durante el tratamiento: No se recomiendan reducciones de la dosis de Ritmidon. Cuando se administra Ritmidon en combinación con quimioterapia, se deben aplicar reducciones de la dosis estándar para los fármacos quimioterapéuticos.
- Primera inyección: La velocidad de infusión inicial recomendada para Ritmidon es de 50 mg/h; posteriormente, la velocidad de infusión puede ser escalonada en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.
- Infecciones posteriores: Infusiones subsecuentes de Ritmidon pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo 400 mg/h.
- Alternativa de infusiones posteriores de 90 minutos: Los pacientes que no experimentan un evento adverso relacionado con la infusión de grado 3 o 4 en el ciclo 1 son elegibles para una infusión posterior alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La velocidad de infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad del 20% de la dosis total administrada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los próximos 60 minutos, para un tiempo total de infusión de 90 minutos. Los pacientes que toleran los primeros 90 minutos de infusión de Ritmidon (Ciclo 2), pueden continuar recibiendo infusiones posteriores de Ritmidon a una velocidad de 90 minutos para el resto de la pauta de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 u 8). Los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, o que tienen un recuento de linfocitos circulantes > 5000/mm³ antes del ciclo 2 no deben recibir infusión de 90 minutos.
- Retratamiento tras una recaída: Se ha vuelto a tratar con Rituximab (375 mg/m² de superficie corporal en infusión IV semanal durante 4 semanas) a pacientes que habían respondido inicialmente a este medicamento.
- Tratamiento de mantenimiento: Los pacientes no tratados que hayan respondido previamente a la terapia de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con Rituximab en una dosis 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada dos meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años (12 infusiones).

Los pacientes que hayan respondido al tratamiento de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con Rituximab en una dosis 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada tres meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años.

Linfomas no Hodgkin difusos de células B grandes

Ritmidon debe administrarse con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de Rituximab es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos tras la administración IV del componente glucocorticoide de CHOP. Los restantes componentes de la quimioterapia CHOP deben administrarse después de Ritmidon.

- Ajustes posológicos durante el tratamiento: No se recomienda reducir la dosis de Ritmidon. Cuando Ritmidon se administre en asocio de CHOP o CVP, deben aplicarse las reducciones posológicas habituales para los quimioterapéuticos.
- Primera infusión: Se recomienda una velocidad inicial de infusión de 50 mg/h con incrementos posteriores a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.
- Infusiones siguientes: Las infusiones siguientes de Ritmidon pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentándose a continuación a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.
- Alternativa de infusiones posteriores de 90 minutos: Los pacientes que no experimente un evento adverso relacionado con la infusión de grado 3 o 4 en el ciclo 1, son elegibles para una infusión posterior alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La velocidad de infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad del 20% de la dosis total administrada en los primeros 30 minutos, y el 80% restante de la dosis total administrada, durante los próximos 60 minutos para un tiempo total de 90 minutos. Los pacientes que toleran los primeros 90 minutos de infusión con Ritmidon (ciclo 2) pueden continuar recibiendo infusiones posteriores de Ritmidon a una velocidad de 90 minutos para el resto de la pauta de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 u 8). Los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o que tienen un recuento de linfocitos circulantes > 5000 mm³ antes del ciclo 2, no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Pautas posológicas en condiciones clínicas especiales:

- Niños y adolescentes: No se ha estudiado la eficacia clínica, la seguridad y la inocuidad de Ritmidon en niños y/ adolescentes.
- Ancianos: Ritmidon no requiere ajustes posológicos en las personas mayores de 65 años.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar la notable diferencia en efectos adversos serios del producto de la referencia con respecto al comparador. Asimismo, recomienda que el interesado allegue un informe sobre las otras variables de desenlace necesarias para estimar el balance eficacia/seguridad del producto de la referencia, en particular lo relacionado con el recuento de linfocitos CD20.

3.1.3.7. ENTEROGERMINA® (*Bacillus clausii*)

Expediente : 20085607
Radicado : 2014152795
Fecha : 2014/11/21
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis S.p.A.

Composición: Cada 5 mL de suspensión oral contiene 2000 millones (2 millardos) de esporas de *Bacillus clausii*

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del producto.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias especiales:

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, suspéndase este y consulte al médico. Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico. Si está embarazada o en periodo de lactancia consulte al médico antes de usar este producto.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de Enterogermina®, se debe a agregados de *Bacillus clausii* y, por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agitar el frasco antes de usar.

Precauciones para el uso:

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, el producto debe ser administrado en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Reacciones adversas: Durante la comercialización del producto, ha habido reportes de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea y urticaria.

Interacciones: No se han realizado estudios sobre interacciones. No hay interacciones conocidas consecutivas al uso concomitante con otros medicamentos.

Dosificación y grupo etario: Niños mayores de 3 meses: 1-2 frascos al día. 2000-4000 millones (2-4 millardos) de esporas de *Bacillus clausii* al día. Adultos: 2-3 frascos al día. 4000-6000 millones (4-6 millardos) de esporas de *Bacillus clausii* al día.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de Renovación del Registro Sanitario.
- Inserto versión 1, revisión Noviembre/2014
- Información para prescribir versión 1, revisión Noviembre/2014

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

Indicaciones: Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del producto.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias especiales:

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, suspéndase este y consulte al médico. Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico. Si está embarazada o en periodo de lactancia consulte al médico antes de usar este producto.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de Enterogermina®, se debe a agregados de *Bacillus clausii* y, por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agitar el frasco antes de usar.

Precauciones para el uso:

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, el producto debe ser administrado en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Reacciones adversas: Durante la comercialización del producto, ha habido reportes de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea y urticaria.

Interacciones: No se han realizado estudios sobre interacciones. No hay interacciones conocidas consecutivas al uso concomitante con otros medicamentos.

Dosificación y grupo etario: Niños mayores de 3 meses: 1-2 frascos al día. 2000-4000 millones (2-4 millardos) de esporas de *Bacillus clausii* al día. Adultos: 2-3 frascos al día. 4000-6000 millones (4-6 millardos) de esporas de *Bacillus clausii* al día.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta Libre

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 1, revisión Noviembre/2014 y la Información para prescribir versión 1, revisión Noviembre/2014, para el producto de la referencia.

3.1.3.8. NOVOMIX® 30

Expediente : 19945476
Radicado : 2014151120
Fecha : 2014/11/19
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S
Fabricante : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada 1 mL de la suspensión contiene 100 U de insulina asparta soluble/ insulina asparta cristalizada con protamina en una proporción 30/70 (equivalente a 3.5 mg).

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Presentaciones comerciales:

Acta No. 02 de 2015

Página 107 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

1. Caja por 1 pluma pre-llenada desechable que incluye un cartucho de vidrio tipo I, con embolo (bromobutilo) y tapón (bromobutilo/poliisopreno).
2. Caja por 5 plumas pre-llenadas desechables que incluye un cartucho de vidrio tipo I, con embolo (bromobutilo) y tapón (bromobutilo/poliisopreno).

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 10 años de edad o más

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la insulina asparta o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, el paciente debe buscar el consejo médico, ya que esto podría significar que el paciente tendrá que aplicar su insulina y tomar sus alimentos en horarios diferentes

Hiperglucemia:

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, especialmente en diabetes tipo 1 puede inducir hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Normalmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Incluyen sed, aumento de la frecuencia de la orina, náusea, vómito, somnolencia, enrojecimiento y sequedad de la piel, resequead de la boca, y pérdida del apetito, al igual que olor a acetona en el aliento. En la diabetes tipo 1, los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente inducen cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente fatal.

Hipoglucemia:

La omisión de una comida o el ejercicio físico extenuante no planificado pueden inducir hipoglucemia.

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

En comparación con la insulina bifásica humana, NovoMix® 30 puede tener un efecto reductor de la glucosa más pronunciado hasta 6 horas después de la inyección. Esto puede tener que ser compensado por el paciente a través de un ajuste de la dosis de insulina o la ingesta de alimentos.

Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre haya tenido una gran mejoría, p.ej. mediante la intensificación de la terapia insulínica pueden experimentar un cambio en

Acta No. 02 de 2015

Página 108 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia, y deben ser advertidos adecuadamente. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada.

Un control más estricto de los niveles de glucosa puede aumentar el potencial de los episodios hipoglucémicos y por lo tanto requiere atención especial durante la intensificación de la dosis.

Debido a que NovoMix® 30 debe administrarse en relación inmediata con una comida, se debe tener en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades o medicamentos concomitantes cuando se pueda esperar un retraso en la absorción de la comida.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y las condiciones febriles normalmente aumentan la necesidad de insulina del paciente. Las enfermedades renales o hepáticas concomitantes o las que afectan las glándulas adrenal, pituitaria o tiroides pueden necesitar cambios en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes son cambiados entre diferentes tipos de productos insulínicos, los síntomas tempranos de advertencia de hipoglucemia pueden cambiar o volverse menos pronunciados que los experimentados con su insulina anterior

Transferencia desde otros productos insulínicos:

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe ser hecho bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, análogo de la insulina) y/o método de fabricación pueden requerir de un cambio en la dosis. Los pacientes que se pasan a NovoMix® 30 desde otro tipo de insulina pueden necesitar un aumento en el número de inyecciones diarias o un cambio en la dosis en relación con las utilizadas con sus productos insulínicos habituales. En caso de que se necesite un ajuste, éste puede presentarse a la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el sitio de inyección:

Al igual que con cualquier terapia insulínica, se pueden presentar reacciones en el sitio de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y sarpullido. La continua rotación del sitio de inyección dentro de un área determinada reduce el riesgo de desarrollar estas reacciones. Las reacciones normalmente se resuelven en unos pocos días o semanas. En raras ocasiones las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción de NovoMix® 30.

Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales insulínicos:

Se han informado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al usar tiazolidinedionas combinadas con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva. Es necesario recordar esto si se está considerando tratamiento combinado con tiazolidinedionas y productos medicinales insulínicos. Si se utiliza esta combinación, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, ganancia de peso y edema de los pacientes. Se debe discontinuar el uso de tiazolidinedionas si se presenta deterioro de los síntomas cardíacos.

Anticuerpos contra la insulina:

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos contra la insulina. Raramente la presencia de dichos anticuerpos a la insulina puede requerir un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o la hipoglucemia.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas en los pacientes que usan NovoMix® se deben principalmente al efecto farmacológico de la insulina.

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento es la hipoglucemia. La frecuencia de las hipoglucemias varían con la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel del control glucémico.

Al inicio del tratamiento con insulina, pueden presentarse trastornos de la refracción, edema y reacciones en el sitio de inyección, (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, inflamación, hinchazón y sarpullido). Estas reacciones son normalmente de naturaleza transitoria. Una rápida mejoría del control de la glucosa en sangre puede estar asociada con una neuropatía dolorosa aguda, la cual normalmente es reversible. La intensificación de la terapia con insulina con una abrupta mejoría en el control glucémico puede estar asociada a un deterioro temporal de la retinopatía diabética, mientras que el mejoramiento del control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética

Descripción de las reacciones adversas esperadas:

Reacciones anafilácticas:

La ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad generalizada (incluyendo sarpullido generalizado de la piel, picazón, sudoración, malestar gastrointestinal, edema

Acta No. 02 de 2015

Página 110 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

angioneurótico, dificultades respiratorias, palpitación e hipotensión) es muy rara pero puede potencialmente poner en riesgo la vida.

Hipoglucemia:

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia es la hipoglucemia. Puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con el requerimiento de insulina. Una hipoglucemia severa puede llevar a pérdida del conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en un deterioro temporal o permanente de la función cerebral e incluso en la muerte. Los síntomas de la hipoglucemia normalmente se presentan de manera súbita. Pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, desorientación, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación.

En los estudios clínicos, la frecuencia de la hipoglucemia varió con la población de pacientes, los regímenes de la dosis y el nivel de control glucémico. Durante los estudios clínicos las tasas generales de hipoglucemia no difirieron entre los pacientes tratados con insulina asparta comparada con la insulina humana.

Lipodistrofia: La lipodistrofia se reporta como poco común. Puede presentarse lipodistrofia en el sitio de la inyección.

Interacciones:

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina de los pacientes:

Anti-diabéticos orales, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAOs), beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar el requerimiento de insulina de los pacientes:

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

Los beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia.

La octreótida/lanreótida puede aumentar o disminuir la necesidad de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina

Acta No. 02 de 2015

Página 111 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Dosificación y grupo etario:

La dosis de NovoMix® 30 es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. Se recomienda un monitoreo de glucosa en sangre y ajustes de la dosis de insulina para lograr un óptimo control glucémico.

En pacientes con diabetes tipo 2, NovoMix® 30 puede ser administrada como monoterapia.

NovoMix® 30 también puede ser administrado en combinación con medicamentos antidiabéticos orales si la glucosa en sangre del paciente no es controlada de manera adecuada solamente con medicamentos antidiabéticos orales. Para los pacientes con diabetes tipo 2, la dosis inicial recomendada de NovoMix® 30 es 6 U al desayuno y 6 U a la comida (comida en la noche). NovoMix® 30 también puede ser iniciado una vez al día con 12 U a la comida (comida en la noche). Cuando NovoMix® 30 es utilizado una vez al día, por lo general se recomienda pasar a dos veces al día al alcanzar las 30 unidades dividiendo la dosis en dosis iguales para el desayuno y el almuerzo. Si la dosis dos veces al día con NovoMix® 30 tiene como resultado episodios hipoglucémicos diurnos recurrentes, la dosis de la mañana puede dividirse en una dosis al desayuno y una dosis al almuerzo (dosis tres veces al día).

Es posible que se requiera un ajuste de la dosis si los pacientes asumen una mayor actividad física, cambian su dieta normal o durante enfermedad concomitante.

En pacientes con diabetes tipo 1, el requerimiento individual de insulina esta normalmente entre 0.5 y 1.0 unidades/kg/día. NovoMix® 30 puede satisfacer parcial o totalmente esta necesidad. El requerimiento de insulina diario puede ser superior en los pacientes con resistencia a la insulina (p.ej. debido a la obesidad), y menor en los pacientes con producción de insulina endógena residual.

Grupo Etario: adultos, adolescentes y niños de 10 años de edad o más

Vía de administración: Subcutánea.

Condición de venta: Con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto basado en STF Q3 2014 _8-9674-00-004-1

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

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 10 años de edad o más

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la insulina asparta o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, el paciente debe buscar el consejo médico, ya que esto podría significar que el paciente tendrá que aplicar su insulina y tomar sus alimentos en horarios diferentes

Hiperglucemia:

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, especialmente en diabetes tipo 1 puede inducir hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Normalmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Incluyen sed, aumento de la frecuencia de la orina, náusea, vómito, somnolencia, enrojecimiento y sequedad de la piel, resequead de la boca, y pérdida del apetito, al igual que olor a acetona en el aliento. En la diabetes tipo 1, los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente inducen cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente fatal.

Hipoglucemia:

La omisión de una comida o el ejercicio físico extenuante no planificado pueden inducir hipoglucemia.

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

En comparación con la insulina bifásica humana, NovoMix® 30 puede tener un efecto reductor de la glucosa más pronunciado hasta 6 horas después de la

Acta No. 02 de 2015

Página 113 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

inyección. Esto puede tener que ser compensado por el paciente a través de un ajuste de la dosis de insulina o la ingesta de alimentos.

Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre haya tenido una gran mejoría, p.ej. mediante la intensificación de la terapia insulínica pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia, y deben ser advertidos adecuadamente. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada.

Un control más estricto de los niveles de glucosa puede aumentar el potencial de los episodios hipoglucémicos y por lo tanto requiere atención especial durante la intensificación de la dosis.

Debido a que NovoMix® 30 debe administrarse en relación inmediata con una comida, se debe tener en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades o medicamentos concomitantes cuando se pueda esperar un retraso en la absorción de la comida.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y las condiciones febriles normalmente aumentan la necesidad de insulina del paciente. Las enfermedades renales o hepáticas concomitantes o las que afectan las glándulas adrenal, pituitaria o tiroides pueden necesitar cambios en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes son cambiados entre diferentes tipos de productos insulínicos, los síntomas tempranos de advertencia de hipoglucemia pueden cambiar o volverse menos pronunciados que los experimentados con su insulina anterior

Transferencia desde otros productos insulínicos:

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe ser hecho bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, análogo de la insulina) y/o método de fabricación pueden requerir de un cambio en la dosis. Los pacientes que se pasan a NovoMix® 30 desde otro tipo de insulina pueden necesitar un aumento en el número de inyecciones diarias o un cambio en la dosis en relación con las utilizadas con sus productos insulínicos habituales. En caso de que se necesite un ajuste, éste puede presentarse a la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el sitio de inyección:

Al igual que con cualquier terapia insulínica, se pueden presentar reacciones en el sitio de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y sarpullido. La continua rotación del sitio de inyección dentro de un área determinada reduce el riesgo de desarrollar estas reacciones. Las reacciones normalmente se resuelven en unos pocos días o semanas. En raras ocasiones las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción de NovoMix® 30.

Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales insulínicos:

Se han informado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al usar tiazolidinedionas combinadas con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva. Es necesario recordar esto si se está considerando tratamiento combinado con tiazolidinedionas y productos medicinales insulínicos. Si se utiliza esta combinación, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, ganancia de peso y edema de los pacientes. Se debe discontinuar el uso de tiazolidinedionas si se presenta deterioro de los síntomas cardíacos.

Anticuerpos contra la insulina:

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos contra la insulina. Raramente la presencia de dichos anticuerpos a la insulina puede requerir un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o la hipoglucemia.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas en los pacientes que usan NovoMix® se deben principalmente al efecto farmacológico de la insulina.

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento es la hipoglucemia. La frecuencia de las hipoglucemias varían con la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel del control glucémico.

Al inicio del tratamiento con insulina, pueden presentarse trastornos de la refracción, edema y reacciones en el sitio de inyección, (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, inflamación, hinchazón y sarpullido). Estas reacciones son normalmente de naturaleza transitoria. Una rápida mejoría del control de la glucosa en sangre puede estar asociada con una neuropatía dolorosa aguda, la cual normalmente es reversible. La intensificación de la terapia con insulina con una abrupta mejoría en el control glucémico puede estar

asociada a un deterioro temporal de la retinopatía diabética, mientras que el mejoramiento del control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética

Descripción de las reacciones adversas esperadas:

Reacciones anafilácticas:

La ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad generalizada (incluyendo sarpullido generalizado de la piel, picazón, sudoración, malestar gastrointestinal, edema angioneurótico, dificultades respiratorias, palpitación e hipotensión) es muy rara pero puede potencialmente poner en riesgo la vida.

Hipoglucemia:

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia es la hipoglucemia. Puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con el requerimiento de insulina. Una hipoglucemia severa puede llevar a pérdida del conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en un deterioro temporal o permanente de la función cerebral e incluso en la muerte. Los síntomas de la hipoglucemia normalmente se presentan de manera súbita. Pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, desorientación, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación.

En los estudios clínicos, la frecuencia de la hipoglucemia varió con la población de pacientes, los regímenes de la dosis y el nivel de control glucémico. Durante los estudios clínicos las tasas generales de hipoglucemia no difirieron entre los pacientes tratados con insulina asparta comparada con la insulina humana.

Lipodistrofia: La lipodistrofia se reporta como poco común. Puede presentarse lipodistrofia en el sitio de la inyección.

Interacciones:

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina de los pacientes:

Anti-diabéticos orales, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAOs), beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar el requerimiento de insulina de los pacientes:

Acta No. 02 de 2015

Página 116 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

Los beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia.

La octreótida/lanreótida puede aumentar o disminuir la necesidad de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina

Dosificación y grupo etario:

La dosis de NovoMix® 30 es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. Se recomienda un monitoreo de glucosa en sangre y ajustes de la dosis de insulina para lograr un óptimo control glucémico.

En pacientes con diabetes tipo 2, NovoMix® 30 puede ser administrada como monoterapia.

NovoMix® 30 también puede ser administrado en combinación con medicamentos antidiabéticos orales si la glucosa en sangre del paciente no es controlada de manera adecuada solamente con medicamentos antidiabéticos orales. Para los pacientes con diabetes tipo 2, la dosis inicial recomendada de NovoMix® 30 es 6 U al desayuno y 6 U a la comida (comida en la noche). NovoMix® 30 también puede ser iniciado una vez al día con 12 U a la comida (comida en la noche). Cuando NovoMix® 30 es utilizado una vez al día, por lo general se recomienda pasar a dos veces al día al alcanzar las 30 unidades dividiendo la dosis en dosis iguales para el desayuno y el almuerzo. Si la dosis dos veces al día con NovoMix® 30 tiene como resultado episodios hipoglucémicos diurnos recurrentes, la dosis de la mañana puede dividirse en una dosis al desayuno y una dosis al almuerzo (dosis tres veces al día).

Es posible que se requiera un ajuste de la dosis si los pacientes asumen una mayor actividad física, cambian su dieta normal o durante enfermedad concomitante.

En pacientes con diabetes tipo 1, el requerimiento individual de insulina esta normalmente entre 0.5 y 1.0 unidades/kg/día. NovoMix® 30 puede satisfacer parcial o totalmente esta necesidad. El requerimiento de insulina diario puede ser superior en los pacientes con resistencia a la insulina (p.ej. debido a la obesidad), y menor en los pacientes con producción de insulina endógena residual.

Grupo Etario: adultos, adolescentes y niños de 10 años de edad o más

Vía de administración: Subcutánea.

Condición de venta: Con fórmula médica.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto basado en STF Q3 2014 _8-9674-00-004-1, para el producto de la referencia.

3.1.3.9. TIMOGLOBULINA®

Expediente : 113757
Radicado : 2014148775
Fecha : 2014/11/13
Fabricante : Genzyme Ireland Limited
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene liofilizado de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos 25 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

- Inmunosupresión en trasplante: prevención y tratamiento del rechazo del injerto.
- Prevención de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica, después del trasplante de células madre hematopoyéticas.
- Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda corticorresistente.
- Hematología: Tratamiento de la aplasia medular.

Contraindicaciones:

- Infecciones activas agudas o crónicas, para las cuales estaría contraindicada cualquier inmunosupresión adicional.
- Hipersensibilidad a las proteínas de conejo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Timoglobulina debe utilizarse solamente bajo estricta supervisión médica hospitalaria y es preciso controlar cuidadosamente a los pacientes durante las infusiones.

Acta No. 02 de 2015

Página 118 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Al disminuir la velocidad de infusión se podrían reducir muchas de dichas reacciones. La medicación previa con antipiréticos, corticosteroides y/o antihistamínicos podrá reducir tanto la incidencia como la intensidad de estas reacciones adversas. Las velocidades de infusión rápidas se han asociado a comunicaciones de reacciones adversas consistentes con SLC. En raras ocasiones, el SLC puede ser mortal.

Efectos hematológicos:

Se han observado trombocitopenia y/o leucopenia (incluyendo linfopenia y neutropenia) que son reversibles después de ajustar la dosis. Cuando la trombocitopenia y/o la leucopenia no formen parte de la enfermedad subyacente o no están asociadas a la enfermedad para la que se administra Timoglobulina, se sugieren reducciones de la dosis. Hay que controlar los recuentos de Leucocitos y plaquetas durante el tratamiento con Timoglobulina y después del mismo.

Infección:

Se han notificado infecciones, reactivación de infecciones y septicemia después de administrar Timoglobulina en combinación con varios inmunosupresores. Se recomienda controlar cuidadosamente al paciente y emplear una profilaxis anti infecciosa adecuada.

Neoplasias malignas:

El uso de agentes o medicamentos inmunosupresores, incluido Timoglobulina, puede aumentar la incidencia de neoplasias malignas, que incluyen linfoma o enfermedades linfoproliferativas pos-trasplante (ELPT) (que pueden ser mediadas por agentes virales). Estos eventos, se han asociado en algunas ocasiones con desenlaces fatales.

Riesgo de transmisión de agentes infecciosos:

En el proceso de fabricación de estas inmunoglobulinas de conejo intervienen productos de origen humano. Las medidas habituales de prevención del riesgo de transmisión de patógenos infecciosos por parte de los productos de origen humano comprenden, además, la inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos puede inducir la formación de anticuerpos que reaccionan con otras inmunoglobulinas de conejo.

No se ha demostrado que Timoglobulina interfiera con ninguna prueba de laboratorio clínico rutinaria en la que se usen inmunoglobulinas. Sin embargo, Timoglobulina podría interferir con los inmuno-ensayos que contienen anticuerpos de conejo y con las pruebas de compatibilidad cruzada o las pruebas contra panel de citotoxicidad de anticuerpos reactivos.

Embarazo y lactancia:

Acta No. 02 de 2015

Página 119 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales, con Timoglobulina. No se conoce si Timoglobulina puede causar daño fetal o causar una alteración en la capacidad de reproducción. Timoglobulina no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese absolutamente necesario. Se desconoce si la inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos se excreta en la leche materna humana. Como otras inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Timoglobulina.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas del estudio multicéntrico Francés de vigilancia posterior a la comercialización:

Desde junio de 1997 hasta marzo de 1998, 18 centros de Trasplante franceses participaron en el estudio multicéntrico Francés de vigilancia posterior a la comercialización OOPTF01.

Un total de 240 pacientes participaron en este estudio prospectivo, de un solo grupo, de cohorte observacional. Todos los pacientes recibieron Timoglobulina como profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal.

Síntomas: fiebre, escalofríos/temblores, disnea, náusea/vómitos, diarrea, hipotensión o hipertensión, malestar, erupción cutánea, urticaria y/o cefalea. Las reacciones asociadas a la infusión de Timoglobulina suelen ser Leves y transitorias, y se tratan disminuyendo la velocidad de infusión y/o con medicamentos. Durante la administración de Timoglobulina también han sido reportadas elevaciones transitorias reversibles de las transaminasas, sin ningún signo o síntoma clínico. Se han notificado reacciones anafilácticas serias y, en casos muy raros, mortales. Estos casos mortales se produjeron en pacientes que no recibieron adrenalina durante la reacción.

Se ha informado de reacciones asociadas a la infusión, consistentes con SLC. Se han comunicado casos raros de SLC serios y potencialmente mortales. Los informes posteriores a la comercialización de casos de SLC serios se han asociado a disfunción cardiorrespiratoria (incluyendo hipotensión, síndrome de dificultad respiratoria aguda [SDRA], edema pulmonar, infarto de miocardio, taquicardia y/o muerte).

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han comunicado reacciones tales como fiebre, erupción cutánea, urticaria, artralgia y/o mialgia, que indican una posible enfermedad del suero. La enfermedad del suero suele producirse de 5 a 15 días después de comenzar el tratamiento con Timoglobulina. Normalmente, los síntomas son auto-limitados o se resuelven rápidamente con el tratamiento con corticosteroides.

También se han notificado reacciones adversas locales como dolor en el lugar de la infusión y tromboflebitis periférica.

Reacciones adversas debidas a la inmunosupresión:

Se han notificado infecciones, reactivación de infecciones, neutropenia febril y sepsis después de administrar Timoglobulina en combinación con varios inmunosupresores. En casos raros, estas infecciones han sido fatales. En casos raros, se ha informado de neoplasias malignas incluyendo pero no exclusivamente, desórdenes linfoproliferativos y otros linfomas (que pueden ser mediados por virus), así como tumores sólidos. Estos eventos algunas veces han estado asociados con desenlace fatal. Estas reacciones adversas siempre estuvieron asociadas a una Combinación de varios inmunosupresores.

Para la seguridad relacionada con agentes transmisibles.

Interacciones:

Asociaciones que deben tenerse cuenta:

- Ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil; riesgo de inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Lo inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos puede inducir la formación de anticuerpos que reaccionan con otras inmunoglobulinas de conejo. No se ha demostrado que Timoglobulina Interfiere con ninguna prueba de laboratorio clínico rutinaria en la que se usen inmunoglobulinas. Sin embargo, Timoglobulina podría interferir con los inmuno-ensayos que contienen anticuerpos de conejo y con las pruebas de compatibilidad cruzada o las pruebas contra panel de citotoxicidad de anticuerpos reactivos.

Dosificación y grupo etario:

El esquema posológico depende de la indicación propuesta, del régimen de administración y de la posible asociación con otros inmunosupresores. Las siguientes recomendaciones pueden servir de referencia. Se puede interrumpir el tratamiento sin reducción progresiva de la dosis.

Enfermedad para la que se administra Timoglobulina, se sugieren las siguientes

Reducciones de la dosis:

- Se debe considerar la reducción de la dosis si el recuento de plaquetas esta entre 50.000 y 75.000 células/mm³ o si el recuento de leucocitos está entre 2.000 y 3.000 células/mm³;
- Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Timoglobulina si se produce trombocitopenia severa y persistente (<50.000 células/mm³) o si aparece leucopenia (<2.000 células/mm³).

Forma de administración:

La inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos se administra habitualmente como parte de un protocolo terapéutico en combinación con varios agentes inmunosupresores.

Se deben administrar las dosis necesarias de corticoides y antihistamínicos intravenosos antes de la infusión de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos.

La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente.

Infundir lentamente en una vena de gran calibre. Adaptar la velocidad de infusión de manera que la duración total de la infusión no sea inferior a 4 horas.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

Indicaciones:

- Inmunosupresión en trasplante: prevención y tratamiento del rechazo del injerto.
- Prevención de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica, después del trasplante de células madre hematopoyéticas.

Acta No. 02 de 2015

Página 122 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda corticorresistente.
- Hematología: Tratamiento de la aplasia medular.

Contraindicaciones:

- Infecciones activas agudas o crónicas, para las cuales estaría contraindicada cualquier inmunosupresión adicional.
- Hipersensibilidad a las proteínas de conejo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Timoglobulina debe utilizarse solamente bajo estricta supervisión médica hospitalaria y es preciso controlar cuidadosamente a los pacientes durante las infusiones.

Al disminuir la velocidad de infusión se podrían reducir muchas de dichas reacciones. La medicación previa con antipiréticos, corticosteroides y/o antihistamínicos podrá reducir tanto la incidencia como la intensidad de estas reacciones adversas.

Las velocidades de infusión rápidas se han asociado a comunicaciones de reacciones adversas consistentes con SLC. En raras ocasiones, el SLC puede ser mortal.

Efectos hematológicos:

Se han observado trombocitopenia y/o leucopenia (incluyendo linfopenia y neutropenia) que son reversibles después de ajustar la dosis. Cuando la trombocitopenia y/o la leucopenia no formen parte de la enfermedad subyacente o no están asociadas a la enfermedad para la que se administra Timoglobulina, se sugieren reducciones de la dosis. Hay que controlar los recuentos de Leucocitos y plaquetas durante el tratamiento con Timoglobulina y después del mismo.

Infección:

Se han notificado infecciones, reactivación de infecciones y septicemia después de administrar Timoglobulina en combinación con varios inmunosupresores. Se recomienda controlar cuidadosamente al paciente y emplear una profilaxis anti infecciosa adecuada.

Neoplasias malignas:

El uso de agentes o medicamentos inmunosupresores, incluido Timoglobulina, puede aumentar la incidencia de neoplasias malignas, que incluyen linfoma o enfermedades linfoproliferativas pos-trasplante (ELPT) (que pueden ser mediadas

por agentes virales). Estos eventos, se han asociado en algunas ocasiones con desenlaces fatales.

Riesgo de transmisión de agentes infecciosos:

En el proceso de fabricación de estas inmunoglobulinas de conejo intervienen productos de origen humano. Las medidas habituales de prevención del riesgo de transmisión de patógenos infecciosos por parte de los productos de origen humano comprenden, además, la inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos puede inducir la formación de anticuerpos que reaccionan con otras inmunoglobulinas de conejo.

No se ha demostrado que Timoglobulina interfiera con ninguna prueba de laboratorio clínico rutinaria en la que se usen inmunoglobulinas. Sin embargo, Timoglobulina podría interferir con los inmuno-ensayos que contienen anticuerpos de conejo y con las pruebas de compatibilidad cruzada o las pruebas contra panel de citotoxicidad de anticuerpos reactivos.

Embarazo y lactancia:

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales, con Timoglobulina.

No se conoce si Timoglobulina puede causar daño fetal o causar una alteración en la capacidad de reproducción. Timoglobulina no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese absolutamente necesario.

Se desconoce si la inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos se excreta en la leche materna humana. Como otras inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Timoglobulina.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas del estudio multicéntrico Francés de vigilancia posterior a la comercialización:

Desde junio de 1997 hasta marzo de 1998, 18 centros de Trasplante franceses participaron en el estudio multicéntrico Francés de vigilancia posterior a la comercialización O0PTF01.

Un total de 240 pacientes participaron en este estudio prospectivo, de un solo grupo, de cohorte observacional. Todos los pacientes recibieron Timoglobulina como profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal.

Síntomas: fiebre, escalofríos/temblores, disnea, náusea/vómitos, diarrea, hipotensión o hipertensión, malestar, erupción cutánea, urticaria y/o cefalea. Las reacciones asociadas a la infusión de Timoglobulina suelen ser Leves y transitorias, y se tratan disminuyendo la velocidad de infusión y/o con medicamentos. Durante la administración de Timoglobulina también han sido reportadas elevaciones transitorias reversibles de las transaminasas, sin ningún signo o síntoma clínico. Se han notificado reacciones anafilácticas serias y, en casos muy raros, mortales. Estos casos mortales se produjeron en pacientes que no recibieron adrenalina durante la reacción.

Se ha informado de reacciones asociadas a la infusión, consistentes con SLC. Se han comunicado casos raros de SLC serios y potencialmente mortales. Los informes posteriores a la comercialización de casos de SLC serios se han asociado a disfunción cardiorrespiratoria (incluyendo hipotensión, síndrome de dificultad respiratoria aguda [SDRA], edema pulmonar, infarto de miocardio, taquicardia y/o muerte).

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han comunicado reacciones tales como fiebre, erupción cutánea, urticaria, artralgia y/o mialgia, que indican una posible enfermedad del suero. La enfermedad del suero suele producirse de 5 a 15 días después de comenzar el tratamiento con Timoglobulina. Normalmente, los síntomas son auto-limitados o se resuelven rápidamente con el tratamiento con corticosteroides.

También se han notificado reacciones adversas locales como dolor en el lugar de la infusión y tromboflebitis periférica.

Reacciones adversas debidas a la inmunosupresión:

Se han notificado infecciones, reactivación de infecciones, neutropenia febril y sepsis después de administrar Timoglobulina en combinación con varios inmunosupresores. En casos raros, estas infecciones han sido fatales. En casos raros, se ha informado de neoplasias malignas incluyendo pero no exclusivamente, desórdenes linfoproliferativos y otros linfomas (que pueden ser mediados por virus), así como tumores sólidos. Estos eventos algunas veces han estado asociados con desenlace fatal. Estas reacciones adversas siempre estuvieron asociadas a una Combinación de varios inmunosupresores.

Para la seguridad relacionada con agentes transmisibles.

Interacciones:

Acta No. 02 de 2015

Página 125 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Asociaciones que deben tenerse cuenta:

- Ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil; riesgo de inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Lo inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos puede inducir la formación de anticuerpos que reaccionan con otras inmunoglobulinas de conejo. No se ha demostrado que Timoglobulina Interfiere con ninguna prueba de laboratorio clínico rutinaria en la que se usen inmunoglobulinas. Sin embargo, Timoglobulina podría interferir con los inmuno-ensayos que contienen anticuerpos de conejo y con las pruebas de compatibilidad cruzada o las pruebas contra panel de citotoxicidad de anticuerpos reactivos.

Dosificación y grupo etario:

El esquema posológico depende de la indicación propuesta, del régimen de administración y de la posible asociación con otros inmunosupresores. Las siguientes recomendaciones pueden servir de referencia. Se puede interrumpir el tratamiento sin reducción progresiva de la dosis.

Enfermedad para la que se administra Timoglobulina, se sugieren las siguientes

Reducciones de la dosis:

- Se debe considerar la reducción de la dosis si el recuento de plaquetas esta entre 50.000 y 75.000 células/mm³ o si el recuento de leucocitos está entre 2.000 y 3.000 células/mm³;
- Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Timoglobulina si se produce trombocitopenia severa y persistente (<50.000 células/mm) o si aparece leucopenia (<2.000 células/mm³).

Forma de administración:

La inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos se administra habitualmente como parte de un protocolo terapéutico en combinación con varios agentes inmunosupresores.

Se deben administrar las dosis necesarias de corticoides y antihistamínicos intravenosos antes de la infusión de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos.

La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente.

Infundir lentamente en una vena de gran calibre. Adaptar la velocidad de infusión de manera que la duración total de la infusión no sea inferior a 4 horas.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

3.1.3.10. PODEVTA® 100 UI/mL SOLUCIÓN INYECTABLE (EN CARTUCHO)

Expediente : 20014935
Radicado : 2014150340
Fecha : 2014/11/18
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis Deutschland GMBH

Composición: Cada cartucho de 3 mL de solución inyectable contiene insulina glargine (HOE 901) 10,9134 mg equivalente a 300 UI

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Diabetes mellitus en la cual se requiere tratamiento con insulina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquiera de sus excipientes. No es la insulina de selección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética, debido a la experiencia limitada, la eficacia y seguridad de esta no han podido ser evaluadas en niños, pacientes con función hepática deteriorada o deterioro renal entre moderado y severo.

En los pacientes con deterioro renal, los requerimientos de insulina pueden disminuirse debido al metabolismo reducido de la insulina, en pacientes con deterioro hepático severo los requerimientos de insulina pueden disminuirse debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y a la reducción del metabolismo de la insulina. en caso de control insuficiente de la glucosa o una tendencia a episodios de hiper o hipo glicemia, la adhesión del paciente al régimen de tratamiento prescrito, los sitios de inyección, la técnica apropiada de inyección y todos los demás factores relevantes deben revisarse antes de considerarse el ajuste de las dosis.

Hipoglucemia interacciones medicamentosas con otros antidiabéticos orales, inhibidores de la eca ,disopiramida, fibratos, fluoxetina, IMAOs, petoxifilina, propoxifeno,

salicilatos y antibióticos de sulfonamida, corticoides, danazol, diasóxido, diuréticos, glucagón e isoniazida, estrógenos y glocágenos, derivados de la fenotiazina, sumatropina, simpaticomiméticos, hormonas tiroideas, clonidina, sales de litio, pentamidina, simpaticolíticos. Embarazo y lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinarias y otras reacciones

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

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

Indicaciones: Diabetes mellitus en la cual se requiere tratamiento con insulina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquiera de sus excipientes. No es la insulina de selección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética, debido a la experiencia limitada, la eficacia y seguridad de esta no han podido ser evaluadas en niños, pacientes con función hepática deteriorada o deterioro renal entre moderado y severo.

En los pacientes con deterioro renal, los requerimientos de insulina pueden disminuirse debido al metabolismo reducido de la insulina, en pacientes con deterioro hepático severo los requerimientos de insulina pueden disminuirse debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y a la reducción del metabolismo de la insulina. en caso de control insuficiente de la glucosa o una tendencia a episodios de hiper o hipo glicemia, la adhesión del paciente al régimen de tratamiento prescrito, los sitios de inyección, la técnica apropiada de inyección y todos los demás factores relevantes deben revisarse antes de considerarse el ajuste de las dosis.

Hipoglucemia interacciones medicamentosas con otros antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, disopiramida, fibratos, fluoxetina, IMAOs, petoxifilina, propoxifeno, salicilatos y antibióticos de sulfonamida, corticoides, danazol, diasóxido, diuréticos, glucagón e isoniazida, estrógenos y glocágenos, derivados

de la fenotiazina, sumatropina, simpaticomiméticos, hormonas tiroideas, clonidina, sales de litio, pentamidina, simpaticolíticos. Embarazo y lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinarias y otras reacciones

3.1.3.11. SIMULECT LIOFILIZADO PARA INYECCION 20 mg/VIAL

Expediente : 229421
Radicado : 2014124954
Fecha : 2014/09/29
Interesado : Novartis de colombia S.A
Fabricante : Takeda Austria GMBH/Novartis Pharma Steing A.G./ Novartis Pharma AG

Composición: Cada vial con 20 mg de polvo liofilizado contiene basiliximab 20 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal de novo y debe utilizarse concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina para micro emulsión y corticosteroides.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto o alguno de sus componentes. Debe ser prescrito solo por médicos experimentados en el uso de terapia inmunosupresora tras un trasplante de órganos, la información sobre el uso de inmunosupresores diferentes a ciclosporina y corticoides es limitado embarazo y lactancia, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

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 las siguientes modificaciones al Registro Sanitario:

- Nuevo estandar de referencia (solo notificación)
- Cambio en el proceso de manufactura del principio activo
- Cambio en los controles en proceso o limites aplicados durante la manufactura del principio activo

Acta No. 02 de 2015

Página 129 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Cambio en los parámetros de especificación y/o límites del reactivo usado en el proceso de manufactura del principio activo
- Nuevo banco de células de trabajo (wcb100809)
- Adición de un sitio de manufactura para el principio activo

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 por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del mismo:

- Nuevo estándar de referencia
- Cambio en el proceso de manufactura del principio activo
- Cambio en los controles en proceso o límites aplicados durante la manufactura del principio activo
- Cambio en los parámetros de especificación y/o límites del reactivo usado en el proceso de manufactura del principio activo
- Nuevo banco de células de trabajo (WCB100809)
- Adición de un sitio de manufactura para el principio activo

3.1.3.12. HIBOR® 3.500 U.I.

Expediente : 19993881
Radicado : 2014055188
Fecha : 2014/11/20
Interesado : Biotoscana Farma S.A.
Fabricante : Rovi Contract Manufacturing SL

Composición: Cada jeringa prellenada con 0.2 mL contiene 3500 U.I. de bemiparina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general y ortopédica. Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado. Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios. Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina o sustancias de origen porcino. Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH), hemorragia activa o se incrementa el riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia. Trastorno grave de la función hepática o pancreática, daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos. Coagulación intravascular diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina. Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta, lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (úlceras pépticas activas, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurisma o neoplasias cerebrales).

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 solicitud en 1-Actualización en las especificaciones del producto terminado se allega metodología de análisis. 2-La aprobación de dos lotes estándar de fabricación de 35L y 70L, se allegan tres lotes para cada tamaño, se allega el reporte de validación de tres batch tamaño 35L fabricados en el año 2010. Para la validación del batch de 70L presentan resumen del informe de validación de llenado de bemiparina 12.550 U.I./mL y 17.500 U.I./mL en jeringas prellenadas de 0.5mL de las jeringas de 0.2mL para un nuevo tamaño de 70L, para este tamaño informar si es seguro que se acepte lotes con otras unidades en jeringas prellenadas de 0.5mL.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la actualización en las especificaciones del producto terminado y la aprobación de dos lotes estándar de fabricación de 35L y 70L, para el producto de la referencia por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del mismo.

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

3.1.3.13. AGRIPPAL S1

Expediente : 7038
Radicado : 2014120785
Fecha : 2014/10/31
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Novartis Vaccines and Diagnostics S.R.L

Acta No. 02 de 2015

Página 131 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada dosis de 0,5 mL jeringa prellenada contiene:

A/California/7/2009 (H1N1) PDM09 (Cepa análoga: A/California/7/2009, NYMC X-181) 15 µg

A/Texas/50/2012 (H3N2) (Cepa análoga: A/Texas/50/2012, NYMC X-223) 15 µg

B/Massachusetts/2/2012 (Cepa análoga: B/ B/Massachusetts/2/2012 Cepa natural) 15 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Profilaxis de la influenza (FLU), particularmente en personas que corren mayor riesgo de complicaciones asociadas.

Agrippal S1 está indicado para adultos y niños a partir de los 6 meses de edad. El uso de agrippal S1 debe estar basado en recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, a algunos de los excipientes o a los componentes que puedan estar presentes en trazas como los huevos, (ovoalbúminas, proteína de pollo), sulfato de neomicina, sulfato de kanamicina, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), polisorbato 80 y sulfato de bario.

Deberá posponerse la vacunación en personas con síntomas 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 evaluar y conceptuar respecto a las modificaciones de proceso para el bulk y la modificación del cambio de los contenedores para el granel del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.3.14. RECORMON SOLUCION INYECTABLE 30000 UI/0,6 mL

Expediente : 19948946

Radicado : 2014050505

Acta No. 02 de 2015

Página 132 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/10/31

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

Composición: Cada jeringa precargada por 0.6 mL contiene 30000 IU de eritropoyetina recombinante humana.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (anemia renal) en pacientes sometidos a diálisis. - Tratamiento de la anemia renal sintomática en pacientes todavía no sometidos a diálisis. - Prevención de la anemia en prematuros con un peso de 750-1500g al nacer y una edad gestacional inferior a 34 semanas. - Prevención y tratamiento de la anemia en pacientes adultos con tumores sólidos, sometidos a quimioterapia con platino susceptible de inducir anemia (cisplatino: 75 mg/m² / ciclo; carboplatino: 350mg/m²/ciclo). - Tratamiento de la anemia en pacientes adultos con mieloma múltiple, linfoma hodgkin de bajo grado o leucemia linfocítica crónica, que tienen deficiencia relativa de eritropoyetina y están recibiendo terapia antitumoral. La deficiencia viene definida como un nivel bajo de eritropoyetina en suero, inadecuado en relación al grado de anemia. - Aumentar el rendimiento de la sangre autóloga en los programas de autotransfusión.

Contraindicaciones: No debe administrarse a pacientes con hipertensión difícil de controlar o con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes. En la indicación "aumentar el rendimiento de la sangre autóloga", no debe utilizarse en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en el mes anterior al tratamiento, que presenten angina de pecho inestable o que corran el riesgo de trombosis venosa profunda, por ejemplo los que tengan antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa.

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 solicitud emitida mediante escrito No. 2014050505 radicado el 30/04/2014, donde se requiere que sean aprobados los siguientes puntos:

1. Cambio en la especificación de la Epoetina.

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

Acta No. 02 de 2015

Página 133 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

aprobar el cambio en la especificación de la Epoetina, para el producto de la referencia por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del mismo.

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

3.1.3.15. RECORMON SOLUCION INYECTABLE 30000 UI/0,6 mL

Expediente : 7038
Radicado : 2014169997
Fecha : 2014/12/18
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada dosis de 0.5 mL contiene:

A/California/7/2009 (H1N1) PDM 09 (cepa análoga: A/California/7/2009, Nymc x-181)
HA. 15,00000 mcg
HA/A/Switzerland/9715293/2013, (H3N2) cepa análoga:
A/Switzerland/9715293/2013, NIB-88. 15,00000 mcg
HA*B, /Phuket/3073/2013 (cepa análoga): B/Brisbane/9/2014 cepa natural. 15,00000 mcg

Forma Farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Profilaxis de la influenza (FLU), particularmente en personas que corren mayor riesgo de complicaciones asociadas. Agrippal S1 está indicado para adultos y niños a partir de los 6 meses de edad. El uso de Agrippal S1 debe estar basado en recomendaciones oficiales

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, a algunos de los excipientes o a los componentes que puedan estar presentes en trazas como los huevos, (ovoalbúminas, proteína de pollo), sulfato de neomicina, sulfato de kanamicina, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), polisorbato 80 y sulfato de bario. Deberá posponerse la vacunación en personas con síntomas febriles o infección aguda.

El grupo de Registros Sanitario solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos evaluar y conceptuar respecto a la modificación del cambio de cepas de la vacuna estacional temporada 2015, hemisferio sur, inserto y reacciones adversas reportadas post-comercialización.

Acta No. 02 de 2015

Página 134 de 717

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 en cuanto al cambio de cepas no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2014169997, para el producto de la referencia y las reacciones adversas reportadas en el mismo.

3.1.3.16. WILFACTIN® 100 UI/mL

Expediente : 20083797
Radicado : 2014134344
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Lfb Biomedicaments

Composición: Cada 1mL de solución reconstituida contiene factor humano Von Willebrand 100 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Presentaciones comerciales:
Wilfactin 500 UI/5mL
Wilfactin 2000UI/20mL

Indicaciones: Wilfactin está indicado para el tratamiento y prevención de hemorragias y en situaciones quirúrgicas de la enfermedad de Willebrand cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Wilfactin no debe ser utilizado para el tratamiento de la Hemofilia A.

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

Precauciones y Advertencias:

En los pacientes con hemorragia, se recomienda co administrar el FVIII con una baja dosis de Factor VIII von Willebrand en la fase inicial del tratamiento.

Acta No. 02 de 2015

Página 135 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Como cualquier medicamento que contiene proteína y administrado por vía intravenosa, este puede causar reacciones alérgicas o anafilaxis. Los pacientes deben ser monitoreados de forma muy estrecha durante el tiempo de la infusión para detectar la aparición de los síntomas. Los pacientes deben ser informados de las primeras reacciones de hipersensibilidad, tales como prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, disnea, hipotensión y anafilaxis. Si ocurren estos síntomas, el tratamiento debe ser suspendido inmediatamente. En caso de shock, se debe dar tratamiento sintomático.

Las medidas estándar para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos a través de los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donadores, los marcadores específicos de la infección en las donaciones individuales y conjunto de plasma y la implementación en el proceso de manufactura de pasos efectivos de inactivación/remoción de virus. Sin embargo cuando los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano son administrados, no se puede excluir totalmente el riesgo de agentes de transmisión infecciosos. Esto también aplica para virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas con respecto a los virus envueltos como HIV, HBV y HCV.

Las medidas tomadas pueden ser de efectividad limitada respecto a virus no-envueltos tales como el HAV y parvovirus B19. La infección con parvovirus B19 puede ser severa en mujeres en embarazo (infección fetal) y entre personas con inmunodeficiencia o un incremento de eritropoyesis (por ej. anemia hemolítica)

Se recomienda la vacunación de Hepatitis A y B en los pacientes que reciben los factores de coagulación.

Existe el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con factores de riesgo conocido. En estos casos, los pacientes con riesgo deben ser monitoreados para la búsqueda de primeros signos de trombosis. Se debe establecer la prevención de complicaciones trombo embolicas venosas, de acuerdo a las recomendaciones vigentes.

Los pacientes con la enfermedad de von Willebrand, especialmente tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor de von Willebrand. Si el valor esperado de VWF: RCo en el plasma no se alcanza o si la hemorragia no se controla en una dosis adecuada, se deben realizar análisis de laboratorio adecuados para investigar la presencia de un inhibidor del factor von Willebrand. En los pacientes con altos niveles de inhibidor, el tratamiento con el factor de von Willebrand puede no

ser efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. Estos pacientes deben ser controlados por el médico especialista en los desordenes hemostáticos,

El medicamento contiene sodio.

Un vial de 5 ml (500 UI) de Wilfactin contiene 0,15 mmol (3,4 mg) de sodio

Un vial de 10 ml (1000 UI) de Wilfactin contiene 0,3 mmol (6,9 mg) de sodio.

Un vial de 20 ml (2000 UI) de Wilfactin contiene 0,6 mmol (13,8 mg) de sodio.

Se debe tener en cuenta, inyecciones por encima de 3300 UI (sodio por encima de 1 mmol) en pacientes que siguen una dieta baja en sal estricta.

Reacciones adversas: Las reacciones de hipersensibilidad o alergias (angioedema, ardor o escozor en el lugar de la inyección, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada dolor de cabeza, prurito hipotensión, modorra, nauseas, agitación, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo o vómitos) no se observan de forma frecuente en preparaciones de VWF y pueden, en algunos casos progresar a una anafilaxis severa (o shock)

Se han observado raros casos de hipertermia.

La aparición de un inhibidor del factor von Willebrand, especialmente en pacientes con enfermedad tipo 3 es muy raro. Si se desarrollan estos inhibidores, su presencia se manifiesta por una respuesta clínica insuficiente. La presencia de factor anti von Willebrand puede estar estrechamente correlacionada con reacciones anafilácticas. Por lo tanto, la búsqueda de inhibidores se debe realizar en cualquier paciente con reacción anafiláctica. En estos casos, es aconsejable contactar un centro especializado en hemofilia.

En estudios clínicos con Wilfactin, realizado en 62 pacientes incluyendo 23 pacientes con enfermedad tipo 3, no se detectó inhibición después de su administración.

Hay riesgo de complicaciones trombo-embólicas, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o biológicos conocidos, para la seguridad con respecto a los agentes de transmisión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de efectos reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de Farmacovigilancia.

Interacciones:

Acta No. 02 de 2015

Página 137 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Hasta la fecha no se conocen interacciones del Wilfactin con otros medicamentos.

Dosificación y grupo etario:

La terapia de reemplazo de la enfermedad de von Willebrand debe ser soportada o supervisada por un especialista en hemostasis.

Dosis:

Generalmente la administración de una UI/kg VWF incrementa el nivel de VWF: RCo en el plasma en aproximadamente 0,02 UI/ml (2%)

Se deben cumplir los valores de VWF: RCo > 0,6 UI/ml (60%) y FVIII: C > 0,4 UI/ml (40%)

La hemostasis generalmente se alcanza cuando el factor de coagulación VIII (FVIII: C) alcanza una tasa de 0.4 UI /mL (40%). La inyección del factor von Willebrand induce solo un incremento gradual del FVIII: C que alcanza su máximo entre 6 y 12 horas. No se puede corregir inmediatamente el FVIII: C. Por lo tanto, si el valor inicial del FVIII: C del paciente, está por debajo del umbral, en todas las situaciones, donde es necesario una rápida corrección de la coagulopatía, tales como el tratamiento de hemorragias, trauma severo o cirugía de urgencia, es necesario co-administrar Factor VIII asociado con el factor de von Willebrand, para alcanzar un adecuado FVIII: C para hemostasis.

Sin embargo, si no se necesita un incremento inmediato de FVIII: C, especialmente si la cirugía es planeada, o si la tasa base de FVIII: C es adecuada para hemostasis, el médico debe decidir la no utilización de la coadministración del FVIII durante la primera inyección del factor von Willebrand

Primera inyección:

Inyectar una dosis de 40-80 UI /kg Wilfactin para el tratamiento de hemorragias o trauma asociado con la cantidad requerida de Factor VIII, calculado en la base de FVIII: C en el plasma con el fin de alcanzar una adecuada tasa de FVIII: C inmediatamente antes de la cirugía o lo más pronto posible después de la ocurrencia de los episodios hemorrágicos o trauma severo. En caso de cirugía, la primera inyección debe ser administrada 1 h antes de la cirugía,

Una dosis inicial de 80 UI /kg de Wilfactin puede ser indicada, especialmente en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3, para los cuales son necesarias dosis altas para mantener los niveles adecuados.

En caso de una cirugía programada, se recomienda un retraso de 12-24 horas entre la primera de inyección de Wilfactin y la cirugía puede estar precedida por una segunda inyección una hora antes de la operación con Wilfactin. En este caso no es necesario coadministrar el factor VIII, hasta que el FVIII: C haya alcanzado una tasa de 0,4 UI/ml (40%) antes de la cirugía. Sin embargo esta tasa debe ser chequeada en cada paciente.

Inyecciones posteriores:

El tratamiento se debe continuar, si es necesario con solo Wilfactin a una dosis de 40.80 UI /kg por día, una o dos inyecciones durante uno a varios días. La dosis y frecuencia de las inyecciones debe ser siempre estar adaptado con el tipo de cirugía los factores biológicos y clínicos del paciente (VWF: RCo y FVIII: C) y del tipo y severidad del accidente cerebro vascular hemorrágico.

El tratamiento en casa se puede iniciar por decisión del médico especialmente en el caso de hemorragias moderadas a medias.

Profilaxis:

La profilaxis con Wilfactin se puede administrar a largo plazo en una dosis adecuada para cada individuo, Dosis de Wilfactin que oscilan entre 40-60 UI /kg administrada 2 o 3 veces a la semana, puede reducir el número de episodios hemorrágicos.

El uso de Wilfactin en niños menores de 6 años y en pacientes no tratados anteriormente para el factor von Willebrand no está documentado en estudios clínicos.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Prospecto informativo para el paciente versión Junio 2013

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente (49 tomos, 9840 folios), lo que dificultó el estudio para es ésta sesión.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

Acta No. 02 de 2015

Página 139 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

3.1.4.1. PRILICARE

Expediente : 20084935
Radicado : 2014145715
Fecha : 2014/11/10
Interesado : Franco Arango & CIA. S en C
Fabricante : Arbofarma SAS

Composición: Cada 100 mL contiene:

Lidocaina clorhidrato 2,5 g
Prilocaina clorhidrato 2,7 g
Ácido hialurónico 2.0 g

Forma farmacéutica: Solución-gel hidroalcohólico para aplicar con bomba dispersora

Indicaciones: Anestesia tópica de: Piel intacta, en intervenciones menores como punciones (p. ej. inserción de catéteres o punciones para extracción de muestras de sangre) e intervenciones quirúrgicas superficiales; la mucosa genital en ads., antes de intervenciones quirúrgicas superficiales o de anestesia por infiltración; y úlceras en extremidades inferiores, para facilitar la limpieza/desbridamiento.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a anestésicos locales tipo amida o a sus componentes.

Precauciones y advertencias:

Déficit de G6PDH o metahemoglobinemia congénita o idiopática, más susceptibles a la metahemoglobinemia medicamentosa; heridas; infección; evitar contacto con ojos. Precaución en dermatitis atópica, tratamiento con antiarrítmicos clase III (monitorizar por ECG), no aplicar sobre tímpano lesionado o sobre mucosa genital de niños. En caso de utilización bajo vendaje oclusivo y en zonas extensas, mayor riesgo de metahemoglobinemia. Este riesgo se incrementa cuando se utiliza concomitantemente con sulfamidas, cloroquina, dapsona, primaquina, nitritos y nitratos, anestésicos locales, flutamina, fenobarbital, quinina, metoclopramida, riluzol. No utilizar en lactantes hasta 12 meses bajo tratamiento concomitante con agentes inductores de metahemoglobina, ni en prematuros con edad gestacional < 37 semanas.

Reacciones adversas: Palidez, eritema, edema, quemazón, picor o calor en zona de aplicación. Dolor, entumecimiento, úlcera; dolor de cabeza; perversión del sentido del gusto.

Interacciones: Efectos tóxicos aditivos con: otros anestésicos locales, antiarrítmicos.

Dosificación y Grupo Etario: Piel intacta: aplicar 1 capa gruesa debajo de apósito o vendaje oclusivo. Ads., intervenciones menores: aprox. 2 g, 1-5 h; sobre áreas grandes (p. ej., trasplante cutáneo): aprox. 1,5-2 g/10 cm², 2-5 h. Niños, intervenciones menores: aprox. 1 g/10 cm², aprox. 1h; de 0-3 meses: hasta 1 g/10 cm²; de 3-11 meses: hasta 2 g/20 cm²; de 1-5 años: hasta 10 g/100 cm², 1-5 h; de 6-11 años: hasta 20 g/200 cm², 1-5 h.

Mucosa genital en ads.: aprox. 5-10 g, 5-10 min.

Úlceras extremidad inferior, ads.: aplicar 1 capa gruesa de 1-2 g/10 cm², máx. 10 g. Cubrir con vendaje oclusivo, 30-60 min.

No utilizar dosis superiores a 60 g, el área máxima de aplicación es 600 cm² durante 1 h y máximo 5 h.

Vía de administración: Tópica

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada 100 mL contiene:

Lidocaina clorhidrato 2,5 g

Prilocaina clorhidrato 2,7 g

La Sala considera que el Ácido hialurónico no debe quedar como principio activo, dado que la función que cumple en el producto es como vehículo.

Forma farmacéutica: Solución-gel hidroalcohólico para aplicar con bomba dispersora

Acta No. 02 de 2015

Página 141 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Anestesia tópica de: Piel intacta, en intervenciones menores como punciones (p. ej. inserción de catéteres o punciones para extracción de muestras de sangre) e intervenciones quirúrgicas superficiales; la mucosa genital en Adultos, antes de intervenciones quirúrgicas superficiales o de anestesia por infiltración; y úlceras en extremidades inferiores, para facilitar la limpieza/desbridamiento.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a anestésicos locales tipo amida o a sus componentes.

Precauciones y advertencias:

Déficit de G6PDH o metahemoglobinemia congénita o idiopática, más susceptibles a la metahemoglobinemia medicamentosa; heridas; infección; evitar contacto con ojos. Precaución en dermatitis atópica, tratamiento con antiarrítmicos clase III (monitorizar por ECG), no aplicar sobre tímpano lesionado o sobre mucosa genital de niños. En caso de utilización bajo vendaje oclusivo y en zonas extensas, mayor riesgo de metahemoglobinemia. Este riesgo se incrementa cuando se utiliza concomitantemente con sulfamidas, cloroquina, dapsona, primaquina, nitritos y nitratos, anestésicos locales, flutamina, fenobarbital, quinina, metoclopramida, riluzol. No utilizar en lactantes hasta 12 meses bajo tratamiento concomitante con agentes inductores de metahemoglobina, ni en prematuros con edad gestacional < 37 semanas.

Reacciones adversas: Palidez, eritema, edema, quemazón, picor o calor en zona de aplicación. Dolor, entumecimiento, úlcera; dolor de cabeza; perversión del sentido del gusto.

Interacciones: Efectos tóxicos aditivos con: otros anestésicos locales, antiarrítmicos.

Dosificación y Grupo Etario: Piel intacta: aplicar 1 capa gruesa debajo de apósito o vendaje oclusivo. Adultos., intervenciones menores: aprox. 2 g, 1-5 h; sobre áreas grandes (p. ej., trasplante cutáneo): aprox. 1,5-2 g/10 cm², 2-5 h. Niños, intervenciones menores: aprox. 1 g/10 cm², aprox. 1h; de 0-3 meses: hasta 1 g/10 cm²; de 3-11 meses: hasta 2 g/20 cm²; de 1-5 años: hasta 10 g/100 cm², 1-5 h; de 6-11 años: hasta 20 g/200 cm², 1-5 h.

Mucosa genital en ads.: aprox. 5-10 g, 5-10 min.

Úlceras extremidad inferior, ads.: aplicar 1 capa gruesa de 1-2 g/10 cm², máx. 10 g. Cubrir con vendaje oclusivo, 30-60 min.
No utilizar dosis superiores a 60 g, el área máxima de aplicación es 600 cm² durante 1 h y máximo 5 h.

Vía de administración: Tópica

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 13.1.1.0.N10

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

3.1.4.2. PROFENID PROTECT® 200 mg/ 20 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20084608
Radicado : 2014142546
Fecha : 2014/10/31
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Ethypharm

Composición: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene ketoprofeno 200 mg, omeprazol 20 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas duras de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la artritis reumatoide y osteoartritis en pacientes con un historial previo o en riesgo de desarrollar úlceras gástricas, úlceras duodenales y erosiones gastroduodenales asociadas con el consumo de AINEs en quienes el tratamiento continuo con ketoprofeno es esencial.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ketoprofeno o al omeprazol, o a alguno de los excipientes
- Último trimestre de embarazo

- Historial de asma inducida por la administración de ketoprofeno o sustancias de acción similar, como otros antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o el ácido acetilsalicílico
- Pacientes de edad avanzada
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia cardíaca
- Úlcera péptica activa
- Sangrado gastrointestinal, sangrado cerebrovascular u otra sangrado activo
- Uso concomitante con la Hierba de San Juan o sulfato de atazanavir
- No se debe administrar en combinación con claritromicina en pacientes con insuficiencia hepática.

Precauciones y advertencias:

Asociadas con el componente Ketoprofeno:

Se debe evitar el uso concomitante de Profenid Protect con AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Los efectos indeseables se pueden minimizar usando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Personas de edad avanzada: el paciente de edad avanzada tiene la frecuencia aumentada de reacciones adversas a los AINEs, en especial sangrado y perforación gastrointestinal, que pueden ser fatales.

Sangrado, ulceración y perforación gastrointestinales: se ha informado sangrado, ulceración o perforación GI, que puede ser fatal, con todos los AINEs en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de alerta o historial previo de eventos GI graves.

Alguna evidencia epidemiológica indica que el ketoprofeno puede asociarse con un riesgo elevado de toxicidad gastrointestinal seria, con respecto a algunos otros AINEs, en especial a dosis altas.

El riesgo de sangrado, ulceración o perforación GI es mayor con dosis crecientes de AINEs en pacientes con un historial de úlcera, sobre todo si se ha complicado con hemorragia o perforación, en pacientes con trastorno de la función plaquetaria y en

personas de edad avanzada. Estos pacientes deberán comenzar el tratamiento con la menor dosis disponible.

Los pacientes con un historial de toxicidad GI, y especialmente los de edad avanzada, deberán informar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular, sangrado GI), especialmente en las fases iniciales de tratamiento. Se debe recomendar precaución a pacientes que reciban medicaciones concomitantes capaces de aumentar el riesgo de ulceración o sangrado como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiplaquetarios como aspirina.

La asociación con omeprazol permite reducir la toxicidad gastrointestinal. No obstante, se pueden producir hemorragias o úlceras/perforaciones gastrointestinales en cualquier momento del tratamiento. No necesariamente están precedidas por signos premonitorios y pueden ocurrir en pacientes sin historial de esas manifestaciones. Se deben monitorear estrechamente.

Cuando ocurre hemorragia GI en pacientes tratados con Profenid Protect, se debe interrumpir el tratamiento.

Los AINEs deben administrarse con cuidado a pacientes con historial de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que se puede producir una exacerbación de estas condiciones.

Los pacientes con asma asociada con rinitis crónica, sinusitis crónica y/o poliposis nasal tienen mayores probabilidades de presentar reacciones alérgicas después de tomar ácido acetilsalicílico y/o antiinflamatorios no esteroides que la población general. La administración de este producto puede inducir un ataque de asma.

Se requieren monitoreo y asesoramiento apropiados en pacientes con historial de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, puesto que se ha informado de retención de líquidos y edema asociados con la terapia de AINEs.

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINEs (sobre todo a dosis altas y en tratamientos de largo plazo) puede estar asociado con un riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). No hay datos suficientes para excluir este riesgo en el caso de ketoprofeno.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad

cerebrovascular deben ser tratados con ketoprofeno sólo tras una cuidadosa consideración. La misma consideración se debe aplicar antes de iniciar el tratamiento de largo plazo en pacientes con factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Se deben monitorear estrechamente la diuresis y la función renal en pacientes con insuficiencia renal o hepática, en pacientes en tratamiento con diuréticos, tras una intervención quirúrgica mayor que haya implicado hipovolemia y, en especial, en las personas de edad avanzada.

En personas de edad avanzada, dado que la semivida de los AINEs es mayor, es necesario reducir las dosis.

Durante el tratamiento de plazo largo, se recomienda monitorear el recuento sanguíneo y la función hepática y renal.

Se ha informado muy raramente de reacciones cutáneas serias asociadas con el uso de AINEs, algunas de ellas fatales, incluida dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes parecen estar en máximo riesgo de estas reacciones al comienzo de la terapia: en la mayor parte de los casos, la reacción ocurre dentro del primer mes de tratamiento. Se deberá discontinuar la administración de Profenid Protect ante la primera aparición de exantemas cutáneos, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Los pacientes con historial previo de reacciones de fotosensibilidad o fototoxicidad deben ser cuidadosamente monitoreados.

Ketoprofeno, al igual que cualquier otro AINE, puede enmascarar los síntomas de una enfermedad infecciosa subyacente.

El componente ketoprofeno en Profenid Protect está presente en una formulación de liberación prolongada; por lo tanto, este tratamiento no es adecuado cuando se requiere un inicio rápido de la eficacia en el comienzo del tratamiento.

Asociadas con el componente Omeprazol:

El descenso de la acidez gástrica incrementa el recuento gástrico de bacterias presentes normalmente en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con medicamentos

que reducen la acidez conduce a un riesgo ligeramente elevado de infecciones gastrointestinales, como *Salmonella* y *Campylobacter*.

En pacientes con una función hepática gravemente alterada, se deben comprobar periódicamente los valores de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con omeprazol.

Durante los regímenes concomitantes con omeprazol y otros medicamentos, se debe actuar con precaución si se administran medicamentos adicionales, dado que podrían ocurrir interacciones. Esta advertencia es particularmente importante con productos que presentan un estrecho índice terapéutico, como warfarina y fenitoína. Se deben medir los niveles de estos, ya que puede ser necesaria una reducción de la dosis. Los niveles de ciclosporina pueden aumentar y, por lo tanto, se deben monitorear los niveles plasmáticos.

Aunque no se ha conocido con omeprazol oral, se han informado casos de ceguera y sordera con la forma inyectable; por consiguiente, en pacientes gravemente enfermos, se recomienda monitorear los sentidos de la vista y la audición.

Reacciones a los excipientes:

Este producto contiene sacarosa y los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este producto.

La formulación de omeprazol contiene parahidroxibenzoatos que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Uso en el embarazo y lactancia:

Embarazo:

La experiencia clínica del uso en el embarazo es limitada.

Durante el último trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden

- exponerse al feto a:
 - toxicidad cardiopulmonar (hipertensión pulmonar con cierre prematuro del conducto arterioso);

- disfunción renal, que podría progresar hasta la insuficiencia renal con oligoamnios;
- exponer a la madre y al niño, al final del embarazo, a una posible prolongación del tiempo de sangrado;
- inhibir las contracciones uterinas y retrasar/ prolongar el parto.

En consecuencia, se debe limitar la administración de Profenid Protect, si es necesario, durante los dos primeros trimestres del embarazo. Con la excepción de usos obstétricos muy restringidos que requieren monitoreo especializado, Profenid Protect esta contraindicado en el último trimestre del embarazo.

Lactancia:

Dado que los AINEs y omeprazol se excretan en la leche materna, se deberá evitar su empleo durante la lactancia como medida de precaución.

Fertilidad:

El uso de ketoprofeno, al igual que de cualquier otro medicamento que inhiba la síntesis de ciclooxigenasa / prostaglandina, puede alterar la fertilidad, y no se recomienda en mujeres que intenten quedar embarazadas. En la mujer con dificultades para quedar embarazada o sometidas a investigaciones de infertilidad, se deberá considerar la supresión de ketoprofeno.

Capacidad para conducir autos y utilizar maquinaria:

Vértigo y mareo son reacciones frecuentemente asociadas con ketoprofeno y omeprazol. También se han informado alteraciones visuales. Si el paciente resulta afectado, deberá abstenerse de conducir, utilizar maquinaria o participar en actividades en las que estos síntomas pudieran suponer un riesgo para él mismo o terceras personas.

Reacciones adversas:

Asociadas con el componente ketoprofeno:

Los eventos adversos más frecuentemente observados son de naturaleza gastrointestinal.

En asociación con el tratamiento con AINEs, se ha informado edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca.

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINEs (sobre todo a dosis altas y en tratamientos de largo plazo) puede estar asociado con un riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Sistema de Órganos Sistémicos	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raro ($< 1/10.000$)
Trastornos cardíacos			Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión	
Trastorno de la sangre y del sistema linfático				Leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, vértigo, mareos, somnolencia		
Trastornos oculares				Visión borrosa
Trastornos auditivos y laberínticos		Tinnitus		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Posibles ataques de asma, en especial en pacientes con alergia conocida al ácido acetilsalicílico y otros AINEs.
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, flatulencia, dolor abdominal, molestia gastrointestinal, gastralgia		Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, perforación intestinal	
Trastornos renales y urinarios			Pruebas de función renal anormales, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, síndrome nefrótico	Edema (especialmente en pacientes con hipertensión)

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción, sarpullido, prurito	Urticaria crónica exacerbada, alopecia	Reacciones con ampollas, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y Epidérmica Tóxica. Necrosis, Angioedema, eritema multiforme, fotosensibilidad
Trastornos generales y condiciones en el local de administración				shock anafiláctico
Trastornos hepatobiliares			Elevación de los niveles de transaminasas, hepatitis	
Trastornos psiquiátricos		Alteraciones del humor		

Asociados con el componente omeprazol:

Algunas de las reacciones frecuentes, como somnolencia, insomnio, vértigo y dolor de cabeza, síntomas GI, mejoran durante el tratamiento continuado.

Sistema de Órganos Sistémicos	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raro ($< 1/10.000$)
Trastorno de la sangre y del sistema linfático			Anemia microcítica, hipocrómica en niños	Trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia/ mareos, insomnio, vértigo, dolores de cabeza		Parestesia, desvanecimiento. Confusión mental y alucinaciones (predominantemente en pacientes gravemente enfermos o de edad avanzada)	Agitación y depresión (predominantemente en pacientes gravemente enfermos o de edad avanzada)
Trastornos oculares		Alteraciones visuales, incluyendo visión borrosa, pérdida de agudeza visual y/o campo de visión reducido. Ceguera (ver sección monitoreo de visión y audición)		
Trastornos auditivos y laberínticos		Tinnitus, Sordera (ver sección monitoreo de visión y audición)		

Acta No. 02 de 2015

Página 150 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Trastornos gastrointestinales	Diarrea, estreñimiento, flatulencia (posiblemente con dolor abdominal), náusea, vómito	Trastorno del gusto	Decoloración pardonegruzca de la lengua durante la administración concomitante de claritromicina, quistes glandulares fúndicos benignos	Boca seca, estomatitis, candidiasis, pancreatitis
Trastornos renales y urinarios				Nefritis intersticial
Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo		Prurito, erupciones cutáneas, alopecia, eritema multiforme, fotosensibilidad y sudoración excesiva		Síndrome de Stevens-Johnson o necrosis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Debilidad muscular, mialgia y dolor articular	
Trastornos del sistema inmunológico				Urticaria, fiebre, angioedema, broncoconstricción, choque anafiláctico, vasculitis alérgica, fiebre
Trastornos hepatobiliares		Aumento de los valores de enzimas hepáticos		Hepatitis con o sin ictericia. Insuficiencia hepática y encefalopatía en pacientes con hepatopatía grave preexistente
Otros		Edema periférico		Hiponatremia, ginecomastia

Interacciones:

Asociadas con el componente ketoprofeno:

Determinadas sustancias o clases terapéuticas presentan el potencial de contribuir a la aparición de hiperpotasemia: sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), heparinas (de bajo peso molecular o no fraccionadas), ciclosporina y tacrolimo, y trimetoprim.

La aparición de hiperpotasemia puede depender de la existencia de una combinación de factores. Este riesgo se ve aumentado por la administración combinada de las sustancias anteriormente mencionadas.

La administración concomitante de ketoprofeno con los siguientes productos exige un estrecho monitoreo. Si no es posible evitar la combinación, se requiere la cercana observación clínica y monitoreo de los valores de laboratorio.

Uso concomitante no recomendado:

Acta No. 02 de 2015

Página 151 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Otros AINEs (incluidos salicilatos a dosis altas): riesgo elevado de úlcera y hemorragia gastrointestinales (debido a los efectos sinérgicos aditivos).

Corticosteroides: riesgo elevado de ulceración o hemorragia gastrointestinal.

Anticoagulantes: los AINEs pueden potenciar los efectos de anticoagulantes, como warfarina o heparina.

Antiplaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs): riesgo elevado de sangrado gastrointestinal.

Litio: elevación de los niveles sanguíneos de litio, que pueden alcanzar valores tóxicos (debido a la excreción renal reducida de litio).

Si es necesario, se deberán monitorear estrechamente los niveles sanguíneos de litio, ajustando su dosificación durante el tratamiento combinado y después de la interrupción del AINE.

Metotrexato (a dosis mayores que 15 mg/semana):

Aumento de la hematotoxicidad de metotrexato (debido a una reducción del aclaramiento renal de metotrexato causada por los antiinflamatorios en general, y al desplazamiento de metotrexato de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas por parte de los AINEs).

Metotrexato no debe ser administrado menos de 12 horas antes del inicio o después de finalizar un tratamiento con ketoprofeno.

Combinaciones que se deben administrar con precaución:

Diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados (reducción de la filtración glomerular debida a una disminución de la síntesis de prostaglandinas renales). Además, reduce el efecto antihipertensivo.

El paciente debe estar hidratado y se debe monitorear la función renal al iniciar el tratamiento.

Metotrexato a dosis bajas (menos de 15 mg/semana): aumento de la hematotoxicidad de metotrexato (debido a una reducción del aclaramiento renal de metotrexato causada por los antiinflamatorios en general, y al desplazamiento de metotrexato de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas). Se recomienda un monitoreo semanal del recuento sanguíneo durante las primeras semanas de tratamiento combinado.

En caso de una discapacidad (incluso leve) de la función renal y en pacientes de edad avanzada, se requiere un monitoreo más estrecho.

Pentoxifilina: Riesgo elevado de hemorragia.

Se debe aumentar la observación clínica y monitorear los tiempos de sangrado con mayor frecuencia.

Zidovudina: riesgo de aumento de los efectos tóxicos sobre los glóbulos rojos (efecto sobre los reticulocitos), con inicio de una anemia grave ocho días después de iniciar el tratamiento con AINE.

Se recomienda realizar un hemograma y un recuento de reticulocitos ocho a 15 días después de iniciar el tratamiento con AINE.

Bloqueadores beta (por extrapolación de la interacción informada con indometacina): efecto antihipertensivo reducido (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras debido a los AINEs).

Ciclosporina, tacrolimo: Riesgo de efectos nefrotóxicos aditivos, en especial en pacientes de edad avanzada.

Dispositivo intrauterino anticonceptivo: existe una posibilidad controversial de menor eficacia del dispositivo intrauterino anticonceptivo.

Trombolíticos: riesgo elevado de hemorragia.

Asociados con el componente omeprazol:

Contraindicaciones del uso concomitante:

Hierba de San Juan: disminución potencial clínicamente significativa de las concentraciones plasmáticas de omeprazol.

Atazanavir: reducción de los niveles de exposición al atazanavir.

Claritromicina: aumento de las concentraciones plasmáticas de omeprazol y claritromicina en pacientes con trastorno hepático.

Combinaciones que se deben administrar con precaución:

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450: omeprazol se metaboliza en el hígado a través de isoformas del citocromo P450 (principalmente CYP 2C19, S-mefenitoína hidroxilasa) e inhibe las enzimas de la subfamilia CYP2C (CYP 2C19 y CYP 2C9), pudiendo retrasar la eliminación de otros principios activos metabolizados por estas enzimas. Este efecto se ha observado con fenitoína y warfarina y con benzodiacepinas, como diazepam, triazolam y flurazepam. Se recomienda el monitoreo periódico de pacientes tratados con warfarina o fenitoína, pudiendo ser necesario reducir la dosis de warfarina o fenitoína. Otros principios activos que podrían ser afectados son hexabarbital, citalopram, imipramina y clomipramina. Omeprazol puede inhibir el metabolismo hepático de disulfiram con algunos casos informados posiblemente relacionados de rigidez muscular.

Ciclosporina: se deben monitorear los niveles plasmáticos de ciclosporina en pacientes tratados con omeprazol, puesto que cabe la posibilidad de un aumento de los niveles de ciclosporina.

Digoxina: El tratamiento simultáneo de omeprazol y digoxina en sujetos sanos condujo a un aumento del 10% de la biodisponibilidad de digoxina, como resultado del aumento del pH gástrico.

Ketoconazol, itraconazol: Debido a la menor acidez intragástrica, se puede reducir la absorción de ketoconazol o itraconazol durante el tratamiento con omeprazol.

Vitamina B12: Omeprazol puede reducir la absorción oral de vitamina B12. Este efecto debe ser tenido en cuenta en pacientes con bajos niveles basales sometidos a un tratamiento de largo plazo con omeprazol.

No existe evidencia de interacción de omeprazol con cafeína, propranolol, teofilina, metoprolol, lidocaína, quinidina, fenacetina, estradiol, amoxicilina, budesonida, diclofenaco, metronidazol, naproxeno, piroxicam o antiácidos. El alcohol no afecta a la absorción de omeprazol.

Dosificación y Grupo Etario:

La cápsula debe ser tragada entera con ayuda de un vaso grande de agua, una vez al día junto con los alimentos.

Adultos y adolescentes mayores de 15 años:

La dosis diaria es de 200 mg/ 20 mg. La dosis diaria máxima es de 200 mg/20 mg. La relación riesgo/beneficios se deberá considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con 200 mg/20 mg al día, y no se recomienda el uso de dosis mayores.

No se recomienda el uso de Profenid Protect en niños menores de 15 años, debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia.

Hasta el momento, no existen estudios específicos en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 30-50 mL/min), insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca congestiva. No se recomienda el uso de Profenid Protect 200mg/20mg en ese tipo de pacientes.

Los efectos indeseables se pueden minimizar usando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto versión/Información para prescribir versión Set/2014

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

Composición: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene ketoprofeno 200 mg, omeprazol 20 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas duras de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la artritis reumatoide y osteoartritis en pacientes con un historial previo o en riesgo de desarrollar úlceras gástricas, úlceras duodenales y erosiones gastroduodenales asociadas con el consumo de AINEs en quienes el tratamiento continuo con ketoprofeno es esencial.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ketoprofeno o al omeprazol, o a alguno de los excipientes
- Último trimestre de embarazo
- Historial de asma inducida por la administración de ketoprofeno o sustancias de acción similar, como otros antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o el ácido acetilsalicílico
- Pacientes de edad avanzada
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia cardíaca
- Úlcera péptica activa
- Sangrado gastrointestinal, sangrado cerebrovascular u otra sangrado activo
- Uso concomitante con la Hierba de San Juan o sulfato de atazanavir
- No se debe administrar en combinación con claritromicina en pacientes con insuficiencia hepática.
- Manejo del dolor perioperatorio pacientes sometidos a puente coronario.

Precauciones y advertencias:

Asociadas con el componente Ketoprofeno:

Se debe evitar el uso concomitante de Profenid Protect con AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Los efectos indeseables se pueden minimizar usando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Personas de edad avanzada: el paciente de edad avanzada tiene la frecuencia aumentada de reacciones adversas a los AINEs, en especial sangrado y perforación gastrointestinal, que pueden ser fatales.

Sangrado, ulceración y perforación gastrointestinales: se ha informado sangrado, ulceración o perforación GI, que puede ser fatal, con todos los AINEs en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de alerta o historial previo de eventos GI graves.

Alguna evidencia epidemiológica indica que el ketoprofeno puede asociarse con un riesgo elevado de toxicidad gastrointestinal seria, con respecto a algunos otros AINEs, en especial a dosis altas.

El riesgo de sangrado, ulceración o perforación GI es mayor con dosis crecientes de AINEs en pacientes con un historial de úlcera, sobre todo si se ha complicado con hemorragia o perforación, en pacientes con trastorno de la función plaquetaria y en personas de edad avanzada. Estos pacientes deberán comenzar el tratamiento con la menor dosis disponible.

Los pacientes con un historial de toxicidad GI, y especialmente los de edad avanzada, deberán informar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular, sangrado GI), especialmente en las fases iniciales de tratamiento. Se debe recomendar precaución a pacientes que reciban medicaciones concomitantes capaces de aumentar el riesgo de ulceración o sangrado como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiplaquetarios como aspirina.

La asociación con omeprazol permite reducir la toxicidad gastrointestinal. No obstante, se pueden producir hemorragias o úlceras/perforaciones gastrointestinales en cualquier momento del tratamiento. No necesariamente están precedidas por signos premonitorios y pueden ocurrir en pacientes sin historial de esas manifestaciones. Se deben monitorear estrechamente.

Cuando ocurre hemorragia GI en pacientes tratados con Profenid Protect, se debe interrumpir el tratamiento.

Los AINEs deben administrarse con cuidado a pacientes con historial de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que se puede producir una exacerbación de estas condiciones.

Los pacientes con asma asociada con rinitis crónica, sinusitis crónica y/o poliposis nasal tienen mayores probabilidades de presentar reacciones alérgicas después de tomar ácido acetilsalicílico y/o antiinflamatorios no esteroides que la población general. La administración de este producto puede inducir un ataque de asma.

Se requieren monitoreo y asesoramiento apropiados en pacientes con historial de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, puesto que se ha informado de retención de líquidos y edema asociados con la terapia de AINEs.

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINEs (sobre todo a dosis altas y en tratamientos de largo plazo) puede estar asociado con un riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). No hay datos suficientes para excluir este riesgo en el caso de ketoprofeno.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular deben ser tratados con ketoprofeno sólo tras una cuidadosa consideración. La misma consideración se debe aplicar antes de iniciar el tratamiento de largo plazo en pacientes con factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Se deben monitorear estrechamente la diuresis y la función renal en pacientes con insuficiencia renal o hepática, en pacientes en tratamiento con diuréticos, tras una intervención quirúrgica mayor que haya implicado hipovolemia y, en especial, en las personas de edad avanzada.

En personas de edad avanzada, dado que la semivida de los AINEs es mayor, es necesario reducir las dosis.

Durante el tratamiento de plazo largo, se recomienda monitorear el recuento sanguíneo y la función hepática y renal.

Se ha informado muy raramente de reacciones cutáneas serias asociadas con el uso de AINEs, algunas de ellas fatales, incluida dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes parecen estar en máximo riesgo de estas reacciones al comienzo de la terapia: en la mayor parte de los casos, la reacción ocurre dentro del primer mes de tratamiento. Se deberá discontinuar la administración de Profenid Protect ante la primera aparición de exantemas cutáneos, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Los pacientes con historial previo de reacciones de fotosensibilidad o fototoxicidad deben ser cuidadosamente monitoreados.

Ketoprofeno, al igual que cualquier otro AINE, puede enmascarar los síntomas de una enfermedad infecciosa subyacente.

El componente ketoprofeno en Profenid Protect está presente en una formulación de liberación prolongada; por lo tanto, este tratamiento no es adecuado cuando se requiere un inicio rápido de la eficacia en el comienzo del tratamiento.

Asociadas con el componente Omeprazol:

Riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (Hipomagnesemia) en pacientes tratados con dicho fármaco durante periodos prolongados de tiempo, osteoporosis y riesgo de diarrea por *Clostridium Difficile*, interacción con de clopidogrel.

El descenso de la acidez gástrica incrementa el recuento gástrico de bacterias presentes normalmente en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con medicamentos que reducen la acidez conduce a un riesgo ligeramente elevado de infecciones gastrointestinales, como *Salmonella* y *Campylobacter*.

En pacientes con una función hepática gravemente alterada, se deben comprobar periódicamente los valores de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con omeprazol.

Durante los regímenes concomitantes con omeprazol y otros medicamentos, se debe actuar con precaución si se administran medicamentos adicionales, dado que podrían ocurrir interacciones. Esta advertencia es particularmente importante con productos que presentan un estrecho índice terapéutico, como warfarina y fenitoína. Se deben medir los niveles de estos, ya que puede ser necesaria una reducción de la dosis. Los niveles de ciclosporina pueden aumentar y, por lo tanto, se deben monitorear los niveles plasmáticos.

Aunque no se ha conocido con omeprazol oral, se han informado casos de ceguera y sordera con la forma inyectable; por consiguiente, en pacientes gravemente enfermos, se recomienda monitorear los sentidos de la vista y la audición.

Reacciones a los excipientes:

Este producto contiene sacarosa y los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este producto.

La formulación de omeprazol contiene parahidroxibenzoatos que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Uso en el embarazo y lactancia:

Embarazo:

La experiencia clínica del uso en el embarazo es limitada.

Durante el último trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden

- exponerse al feto a:
 - toxicidad cardiopulmonar (hipertensión pulmonar con cierre prematuro del conducto arterioso);
 - disfunción renal, que podría progresar hasta la insuficiencia renal con oligoamnios;
- exponer a la madre y al niño, al final del embarazo, a una posible prolongación del tiempo de sangrado;
- inhibir las contracciones uterinas y retrasar/ prolongar el parto.

En consecuencia, se debe limitar la administración de Profenid Protect, si es necesario, durante los dos primeros trimestres del embarazo. Con la excepción de usos obstétricos muy restringidos que requieren monitoreo especializado, Profenid Protect está contraindicado en el último trimestre del embarazo.

Lactancia:

Dado que los AINEs y omeprazol se excretan en la leche materna, se deberá evitar su empleo durante la lactancia como medida de precaución.

Fertilidad:

El uso de ketoprofeno, al igual que de cualquier otro medicamento que inhiba la síntesis de ciclooxigenasa / prostaglandina, puede alterar la fertilidad, y no se recomienda en mujeres que intenten quedar embarazadas. En la mujer con dificultades para quedar embarazada o sometidas a investigaciones de infertilidad, se deberá considerar la supresión de ketoprofeno.

Capacidad para conducir autos y utilizar maquinaria:

Vértigo y mareo son reacciones frecuentemente asociadas con ketoprofeno y omeprazol. También se han informado alteraciones visuales. Si el paciente resulta afectado, deberá abstenerse de conducir, utilizar maquinaria o participar en actividades en las que estos síntomas pudieran suponer un riesgo para él mismo o terceras personas.

Reacciones adversas:

Asociadas con el componente ketoprofeno:

Los eventos adversos más frecuentemente observados son de naturaleza gastrointestinal.

En asociación con el tratamiento con AINEs, se ha informado edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca.

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINEs (sobre todo a dosis altas y en tratamientos de largo plazo) puede estar asociado con un riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Sistema de Órganos Sistémicos	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raro ($< 1/10.000$)
Trastornos cardíacos			Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión	
Trastorno de la sangre y del sistema linfático				Leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, vértigo, mareos, somnolencia		
Trastornos oculares				Visión borrosa
Trastornos auditivos y laberínticos		Tinnitus		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Posibles ataques de asma, en especial en pacientes con alergia conocida al ácido acetilsalicílico y otros AINEs.
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, flatulencia, dolor abdominal, molestia gastrointestinal, gastralgia		Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, perforación intestinal	

Trastornos renales y urinarios			Pruebas de función renal anormales, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, síndrome nefrótico	Edema (especialmente en pacientes con hipertensión)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción, sarpullido, prurito	Urticaria crónica exacerbada, alopecia	Reacciones con ampollas, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y Epidérmica Tóxica. Necrosis, Angioedema, eritema multiforme, fotosensibilidad
Trastornos generales y condiciones en el local de administración				shock anafiláctico
Trastornos hepatobiliares			Elevación de los niveles de transaminasas, hepatitis	
Trastornos psiquiátricos		Alteraciones del humor		

Asociados con el componente omeprazol:

Algunas de las reacciones frecuentes, como somnolencia, insomnio, vértigo y dolor de cabeza, síntomas GI, mejoran durante el tratamiento continuado.

Sistema de Órganos Sistémicos	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raro ($< 1/10.000$)
Trastorno de la sangre y del sistema linfático			Anemia microcítica, hipocrómica en niños	Trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia/ mareos, insomnio, vértigo, dolores de cabeza		Parestesia, desvanecimiento. Confusión mental y alucinaciones (predominantemente en pacientes gravemente enfermos o de edad avanzada)	Agitación y depresión (predominantemente en pacientes gravemente enfermos o de edad avanzada)
Trastornos oculares		Alteraciones visuales, incluyendo visión borrosa, pérdida de agudeza visual y/o campo de visión reducido. Ceguera (ver sección monitoreo de visión y audición)		
Trastornos auditivos y laberínticos		Tinnitus, Sordera (ver sección monitoreo de visión y audición)		

Trastornos gastrointestinales	Diarrea, estreñimiento, flatulencia (posiblemente con dolor abdominal), náusea, vómito	Trastorno del gusto	Decoloración pardonegruzca de la lengua durante la administración concomitante de claritromicina, quistes glandulares fúndicos benignos	Boca seca, estomatitis, candidiasis, pancreatitis
Trastornos renales y urinarios				Nefritis intersticial
Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo		Prurito, erupciones cutáneas, alopecia, eritema multiforme, fotosensibilidad y sudoración excesiva		Síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Debilidad muscular, mialgia y dolor articular	
Trastornos del sistema inmunológico				Urticaria, fiebre, angioedema, broncoconstricción, choque anafiláctico, vasculitis alérgica, fiebre
Trastornos hepatobiliares		Aumento de los valores de enzimas hepáticos		Hepatitis con o sin ictericia. Insuficiencia hepática y encefalopatía en pacientes con hepatopatía grave preexistente
Otros		Edema periférico		Hiponatremia, ginecomastia

Interacciones:

Asociadas con el componente ketoprofeno:

Determinadas sustancias o clases terapéuticas presentan el potencial de contribuir a la aparición de hiperpotasemia: sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antiinflamatorios no esteroides (AINEs), heparinas (de bajo peso molecular o no fraccionadas), ciclosporina y tacrolimos, y trimetoprim.

La aparición de hiperpotasemia puede depender de la existencia de una combinación de factores. Este riesgo se ve aumentado por la administración combinada de las sustancias anteriormente mencionadas.

La administración concomitante de ketoprofeno con los siguientes productos exige un estrecho monitoreo. Si no es posible evitar la combinación, se requiere la cercana observación clínica y monitoreo de los valores de laboratorio.

Uso concomitante no recomendado:

Otros AINEs (incluidos salicilatos a dosis altas): riesgo elevado de úlcera y hemorragia gastrointestinales (debido a los efectos sinérgicos aditivos).

Corticosteroides: riesgo elevado de ulceración o hemorragia gastrointestinal.

Anticoagulantes: los AINEs pueden potenciar los efectos de anticoagulantes, como warfarina o heparina.

Antiplaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs): riesgo elevado de sangrado gastrointestinal.

Litio: elevación de los niveles sanguíneos de litio, que pueden alcanzar valores tóxicos (debido a la excreción renal reducida de litio).

Si es necesario, se deberán monitorear estrechamente los niveles sanguíneos de litio, ajustando su dosificación durante el tratamiento combinado y después de la interrupción del AINE.

Metotrexato (a dosis mayores que 15 mg/semana):

Aumento de la hematotoxicidad de metotrexato (debido a una reducción del aclaramiento renal de metotrexato causada por los antiinflamatorios en general, y al desplazamiento de metotrexato de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas por parte de los AINEs).

Metotrexato no debe ser administrado menos de 12 horas antes del inicio o después de finalizar un tratamiento con ketoprofeno.

Combinaciones que se deben administrar con precaución:

Diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados (reducción de la filtración glomerular debida a una disminución de la síntesis de prostaglandinas renales). Además, reduce el efecto antihipertensivo.

El paciente debe estar hidratado y se debe monitorear la función renal al iniciar el tratamiento.

Metotrexato a dosis bajas (menos de 15 mg/semana): aumento de la hematotoxicidad de metotrexato (debido a una reducción del aclaramiento renal de metotrexato causada por los antiinflamatorios en general, y al desplazamiento de metotrexato de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas). Se recomienda

un monitoreo semanal del recuento sanguíneo durante las primeras semanas de tratamiento combinado.

En caso de una discapacidad (incluso leve) de la función renal y en pacientes de edad avanzada, se requiere un monitoreo más estrecho.

Pentoxifilina: Riesgo elevado de hemorragia.

Se debe aumentar la observación clínica y monitorear los tiempos de sangrado con mayor frecuencia.

Zidovudina: riesgo de aumento de los efectos tóxicos sobre los glóbulos rojos (efecto sobre los reticulocitos), con inicio de una anemia grave ocho días después de iniciar el tratamiento con AINE.

Se recomienda realizar un hemograma y un recuento de reticulocitos ocho a 15 días después de iniciar el tratamiento con AINE.

Bloqueadores beta (por extrapolación de la interacción informada con indometacina): efecto antihipertensivo reducido (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras debido a los AINEs).

Ciclosporina, tacrolimos: Riesgo de efectos nefrotóxicos aditivos, en especial en pacientes de edad avanzada.

Dispositivo intrauterino anticonceptivo: existe una posibilidad controversial de menor eficacia del dispositivo intrauterino anticonceptivo.

Trombolíticos: riesgo elevado de hemorragia.

Asociados con el componente omeprazol:

Contraindicaciones del uso concomitante:

Hierba de San Juan: disminución potencial clínicamente significativa de las concentraciones plasmáticas de omeprazol.

Atazanavir: reducción de los niveles de exposición al atazanavir.

Claritromicina: aumento de las concentraciones plasmáticas de omeprazol y claritromicina en pacientes con trastorno hepático.

Combinaciones que se deben administrar con precaución:

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450: omeprazol se metaboliza en el hígado a través de isoformas del citocromo P450 (principalmente CYP 2C19, S-mefenitoína hidroxilasa) e inhibe las enzimas de la subfamilia CYP2C (CYP 2C19 y CYP 2C9), pudiendo retrasar la eliminación de otros principios activos metabolizados por estas enzimas. Este efecto se ha observado con fenitoína y warfarina y con benzodiazepinas, como diazepam, triazolam y flurazepam. Se recomienda el monitoreo periódico de pacientes tratados con warfarina o fenitoína, pudiendo ser necesario reducir la dosis de warfarina o fenitoína. Otros principios activos que podrían ser afectados son hexabarbital, citalopram, imipramina y clomipramina. Omeprazol puede inhibir el metabolismo hepático de disulfiram con algunos casos informados posiblemente relacionados de rigidez muscular.

Ciclosporina: se deben monitorear los niveles plasmáticos de ciclosporina en pacientes tratados con omeprazol, puesto que cabe la posibilidad de un aumento de los niveles de ciclosporina.

Digoxina: El tratamiento simultáneo de omeprazol y digoxina en sujetos sanos condujo a un aumento del 10% de la biodisponibilidad de digoxina, como resultado del aumento del pH gástrico.

Ketoconazol, itraconazol: Debido a la menor acidez intragástrica, se puede reducir la absorción de ketoconazol o itraconazol durante el tratamiento con omeprazol.

Vitamina B12: Omeprazol puede reducir la absorción oral de vitamina B12. Este efecto debe ser tenido en cuenta en pacientes con bajos niveles basales sometidos a un tratamiento de largo plazo con omeprazol.

No existe evidencia de interacción de omeprazol con cafeína, propranolol, teofilina, metoprolol, lidocaína, quinidina, fenacetina, estradiol, amoxicilina, budesonida, diclofenaco, metronidazol, naproxeno, piroxicam o antiácidos. El alcohol no afecta a la absorción de omeprazol.

Dosificación y Grupo Etario:

La cápsula debe ser tragada entera con ayuda de un vaso grande de agua, una vez al día junto con los alimentos.

Adultos y adolescentes mayores de 15 años:

La dosis diaria es de 200 mg/ 20 mg. La dosis diaria máxima es de 200 mg/20 mg. La relación riesgo/beneficios se deberá considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con 200 mg/20 mg al día, y no se recomienda el uso de dosis mayores.

No se recomienda el uso de Profenid Protect en niños menores de 15 años, debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia.

Hasta el momento, no existen estudios específicos en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 30-50 mL/min), insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca congestiva. No se recomienda el uso de Profenid Protect 200mg/20mg en ese tipo de pacientes.

Los efectos indeseables se pueden minimizar usando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N90

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

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

3.1.4.3. PINEALIN

Expediente : 20085345

Radicado : 2014150322

Fecha : 2014/11/18

Interesado : Distribuciones Uquifa S.AS.

Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano S.A.S.

Acta No. 02 de 2015

Página 167 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada tableta recubierta contiene meloxicam 7.5 mg + acetaminofén 325 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroideo indicado en el tratamiento sintomático de artritis reumatoidea, osteoartritis dolorosa, artrosis y enfermedad articular degenerativa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas Meloxicam y/o Acetaminofén o a otros antiinflamatorios no esteroides. Alcoholismo activo. Trastornos hemáticos sin diagnóstico. Insuficiencia respiratoria, crisis asmática, coma, embarazo y parto, administración a niños. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o AINE's. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa.

Precauciones y advertencias:

- El mecanismo de acción de la combinación de Pinealin (Acetaminofén 325 mg – Meloxicam 7.5 mg) obedece a un efecto sinérgico entre sus componentes, ofreciendo un resultado terapéutico óptimo e integral.
- Los pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica o úlcera gastroduodenal, requieren de seguimiento y monitoreo continuo durante el tiempo de tratamiento con Pinealin. Ante la exacerbación de síntomas asociados a esta condición, se debe suspender el medicamento.
- Los pacientes que tienen trastornos controlados de la coagulación, pueden recibir tratamiento con Pinealin, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. Este tipo de personas requieren de un monitoreo clínico estrecho. En caso de que se presenten manifestaciones asociadas a sangrado o disfunción hematológica, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.
- Los pacientes con insuficiencia hepática o renal, clasificadas como leves, pueden recibir tratamiento con Pinealin, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. No se recomienda el uso de la combinación en pacientes con valores de depuración de creatinina menores a 30 ml/min.

- La combinación de Pinealin (Acetaminofén 325 mg – Meloxicam 7.5 mg) se debe administrar con precaución en personas mayores de 60 años.
 - Acetaminofén, es un principio activo cuyo uso es considerado como seguro durante el embarazo. El uso de AINE's durante el tercer trimestre, se puede asociar a cierre temprano del ductus arterio-venoso fetal. No se recomienda el uso de Pinealin durante el embarazo, excepto que el criterio médico determine un balance riesgo-beneficio favorable para la paciente.
 - Acetaminofén es un principio activo cuyo uso es considerado como seguro durante la lactancia. No se ha demostrado la eliminación de Meloxicam en la leche materna. El uso de Pinealin durante la lactancia, depende del criterio médico.
- Reacciones adversas:

○ Para Acetaminofén:

- Dermatológicas: Rash.
- Hematológicos: Anemia, discrasias sanguíneas.
- Hepático: Incremento de bilirrubina, fosfatasa alcalina.
- Renal: Aumento de amonio, nefrotoxicidad por sobredosis, nefropatía analgésica.
- Metabólico y endocrino: Puede incrementar el cloruro, ácido úrico: puede disminuir bicarbonato, sodio y calcio.

○ Para Meloxicam:

- Cardiovasculares: Edema
- Sistema nervioso central: Cefalea, dolor, mareo, insomnio.
- Dermatológicas: Prurito, rash.
- Gastrointestinales: Dispepsia, diarrea, náusea, dolor abdominal, constipación, flatulencia, vómito.
- Genitourinario: Infección del tracto urinario, micción.
- Hematológicos: Anemia.
- Neuromuscular y esquelético: Artralgia, dolor de espalda.
- Respiratorio: Infecciones del tracto respiratorio alto, tos, faringitis.

Interacciones:

○ Para Acetaminofén:

Acta No. 02 de 2015

Página 169 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Acetaminofén no se debe administrar en forma concomitante con Pimozida.
- Acetaminofén puede incrementar los niveles y/o los efectos de: Aripiprazol, Busulfan, Dasatinib, Imatinib, Lomitapida, Pimozida, Prilocaina, Sorafenib y los antagonistas de la vitamina K.
- Imatinib, Isoniazida, Probenecid y Sorafenib, pueden incrementar los niveles y/o efectos de Acetaminofén.
- Hidantoína, Carbamazepina, barbitúricos, Colestiramina, y el Interferón pegilado alfa 2b, pueden disminuir los niveles y/o efectos de Acetaminofén.

○ Para Meloxicam:

- Meloxicam no se debe administrar en forma concomitante con poliestirensulfonato de calcio, poliestirensulfonato de sodio y otros AINE's (Ketorolaco).
- Meloxicam puede incrementar los niveles y/o los efectos de: Aliskeren, aminoglucósidos, quinolónicos y Vancomicina, antagonistas de la vitamina K, anticoagulantes, antiplaquetarios, Rivaroxaban y agentes trombolíticos, derivados de los bisfosfonatos, Ciclosporina, Dabigatran Etxilato, Desmopresina, Digoxina, diuréticos ahorradores de potasio, Drotrecogin alfa, Haloperidol, Litio, AINE's y salicilatos, Metotrexate y Pemetrexed.
- Los medicamentos IECA's, los bloqueadores de receptores de Angiotensina II, los antidepresivos (tricíclicos y aminas terciarias) y los corticosteroides sistémicos, Ciclosporina, Dasatinib, Glucosamina, plantas con propiedades anticoagulantes y/o antiplaquetarias, AINE's, Ketorolaco, preparados multivitamínicos (compuestos con vitaminas A,D, E y K, folato y hierro), Vitamina E, omega 3, Pentoxifilina, Probenecid, análogos de la Prostaciclina, inhibidores de la receptación de Serotonina y/o Noradrenalina, fosfato de sodio y Voriconazol pueden incrementar los niveles y/o efectos de Meloxicam.
- Meloxicam puede disminuir los niveles y/o los efectos de: IECA's Aliskeren, bloqueadores de los receptores de Angiotensina II, antiplaquetarios, betabloqueadores, Eplerenona, Hidralazina, diuréticos (de asa, ahorradores de Potasio y/o tiazídicos), salicilatos e inhibidores de la recaptación de serotonina.
- Los secuestrantes de ácidos biliares, los AINE's y los salicilatos, pueden disminuir los niveles y/o los efectos de Meloxicam.

Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 02 de 2015

Página 170 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Según prescripción médica

Adultos: 1 tableta, 1 vez al día.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica los conceptos emitidos en las Actas No. 05 de 2014, numeral 3.1.4.3. y No. 16 de 2014, numeral 3.1.4.5., en sentido de recomendar negar la asociación de la referencia dado que la misma es irracional, por cuanto no hay correspondencia entre la farmacocinética y posología de cada uno de los principios activos y los casos en los que se requiera utilizar, traería más ventajas de manera independiente de acuerdo con las necesidades del paciente.

**3.1.4.4. IBUPROFENO 400 mg / CLORFENIRAMINA MALEATO 4 mg /
FENILEFRINA CLORHIDRATO 10 mg / DEXTROMETORFANO
BROMHIDRATO 20 mg CAPSULA BLANDA**

Expediente : 20085753
Radicado : 2014153868
Fecha : 2014/11/24
Interesado : Pfizer S.A.S
Fabricante : Procaps S.A

Composición:

Cada capsula blanda contiene Ibuprofeno 400 mg / Clorfeniramina Maleato 4 mg / Fenilefrina clorhidrato 10 mg / dextrometorfano bromhidrato 20 mg

Forma farmacéutica: Capsula blanda

Acta No. 02 de 2015

Página 171 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidase (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos, emocionales, enfermedad de Parkinson o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si usted no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto. No usar en niños menores de 12 años

Precauciones y advertencias:

A menos que sea prescrito por un profesional de la salud suspenda la administración y consulte a su médico: si el dolor empeora o dura más de 10 días o si la fiebre empeora o dura más de 3 días. Detenga su uso y consulte al médico si usted presenta reacciones alérgicas severas que incluyan: enrojecimiento de la piel, prurito o ampollas; si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Consulte a su médico antes de usar si usted tiene problemas para respirar, tos crónica como la que ocurre al fumar o una enfermedad pulmonar crónica (tales como bronquitis crónica, asma o enfisema), hipertensión, enfermedad cardíaca, cirrosis hepática, enfermedad renal, problemas para orinar debido a un agrandamiento de la próstata, diabetes, enfermedad tiroidea, glaucoma o si usted está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con la administración de dosis bajas por períodos cortos de tiempo. Administre con precaución en mayores de 60 años. Manténgase fuera del alcance de los niños. Consulte a su médico antes de usar este producto si usted está embarazada o lactando.

No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosis accidental, descontinúe uso y busque asistencia profesional de forma inmediata.

Reacciones adversas:

- Ibuprofeno:

Sangre y sistema linfático:

Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia.

Cardíaco:

Falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho.

Oído y laberinto:

Tinnitus y vértigo.

Ojos:

Alteraciones visuales.

Gastrointestinal:

Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hematemesis, melena, ulceración en la boca, náusea, dolor abdominal alto y vómito.

General y sitio de administración:

Edema, hinchazón y edema periférico.

Hepatobiliar:

Trastornos hepáticos, función hepática anormal, hepatitis e ictericia.

Sistema inmune:

Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.

Infecciones e infestaciones:

Meningitis aséptica, meningitis.

Resultados de laboratorio:

Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.

Sistema nervioso:

Mareo, cefalea, accidente cerebrovascular.

Psiquiátrico:

Nerviosismo.

Renal y urinario:

Hematuria, nefritis intersticial, falla renal, síndrome nefrótico, proteinuria, y necrosis papilar renal.

Respiratorio, tórax y mediastino:

Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.

Piel y tejido subcutáneo:

Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria.

Vascular:

Hipertensión.

- Dextrometorfano:

Sistema Inmune
Hipersensibilidad

- Fenilefrina:

Alteraciones cardiacas:
Palpitaciones, taquicardia.
Alteraciones gastrointestinales:
Náusea, vómito.
Alteraciones en el sistema inmune:
Hipersensibilidad.
Alteraciones en el sistema nervioso:
Mareo, cefalea, hiperactividad psicomotora.
Alteraciones psiquiátricas:
Ansiedad, excitabilidad, insomnio, irritabilidad, nerviosismo.
Alteraciones en piel y tejido subcutáneo:
Rash, urticaria
Alteraciones vasculares:
Hipertensión, incremento de la presión arterial.

- Clorfeniramina:

Sangre y sistema linfático:
Agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia hipoplásica, trombocitopenia.
Alteraciones cardiacas:
Bradicardia, extrasístoles, palpitaciones, taquicardia.
Alteraciones en el ojo:
Visión deteriorada; Visión borrosa.
Alteraciones gastrointestinales:
Constipación, diarrea, sequedad en la boca, náusea, vómito.
Alteraciones generales y en el sitio de administración:
Malestar general, fatiga.
Alteraciones en el sistema inmune:
Shock anafiláctico, hipersensibilidad.
Alteraciones en el sistema Nervioso:
Coordinación anormal, mareo, cefalea, sedación, somnolencia.
Alteraciones psiquiátricas:
Estado de confusión, euforia, excitabilidad, irritabilidad, nerviosismo, inquietud.

Acta No. 02 de 2015

Página 174 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Alteraciones renales y urinarias:

Disuria, retención urinaria.

Alteraciones respiratorias, torácicas y en el mediastino:

Sequedad de garganta y/o nasal.

Alteraciones en piel y tejido subcutáneo:

Erupción en la piel, reacciones de fotosensibilidad, rash, urticaria

Interacciones:

Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), in inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos, emocionales, enfermedad de Parkinson o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si usted no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto

Consulte a su médico antes de tomar este producto: Si usted está tomando o ha tomado recientemente medicamentos antihipertensivos o simpaticomiméticos. Si está tomando sedantes o tranquilizantes, ya que se puede presentar mayor somnolencia. Evite tomar bebidas alcohólicas, pueden aumentar la somnolencia.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años: tomar 1 capsula cada 6 a 8 horas, no exceder 3 capsulas diarias.

Vía de administración: Vía Oral

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- SPC versión 1.0 de Noviembre de 2014

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 capsula blanda contiene Ibuprofeno 400 mg / Clorfeniramina Maleato 4 mg / Fenilefrina clorhidrato 10 mg / dextrometorfano bromhidrato 20 mg

Forma farmacéutica: Capsula blanda

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidase (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos, emocionales, enfermedad de Parkinson o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si usted no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto. No usar en niños menores de 12 años

Precauciones y advertencias:

A menos que sea prescrito por un profesional de la salud suspenda la administración y consulte a su médico: si el dolor empeora o dura más de 10 días o si la fiebre empeora o dura más de 3 días. Detenga su uso y consulte al médico si usted presenta reacciones alérgicas severas que incluyan: enrojecimiento de la piel, prurito o ampollas; si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Consulte a su médico antes de usar si usted tiene problemas para respirar, tos crónica como la que ocurre al fumar o una enfermedad pulmonar crónica (tales

como bronquitis crónica, asma o enfisema), hipertensión, enfermedad cardíaca, cirrosis hepática, enfermedad renal, problemas para orinar debido a un agrandamiento de la próstata, diabetes, enfermedad tiroidea, glaucoma o si usted está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con la administración de dosis bajas por períodos cortos de tiempo. Administre con precaución en mayores de 60 años. Manténgase fuera del alcance de los niños. Consulte a su médico antes de usar este producto si usted está embarazada o lactando.

No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosis accidental, descontinúe uso y busque asistencia profesional de forma inmediata.

Reacciones adversas:

- Ibuprofeno:

Sangre y sistema linfático:

Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia.

Cardíaco:

Falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho.

Oído y laberinto:

Tinnitus y vértigo.

Ojos:

Alteraciones visuales.

Gastrointestinal:

Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hematemesis, melena, ulceración en la boca, náusea, dolor abdominal alto y vómito.

General y sitio de administración:

Edema, hinchazón y edema periférico.

Hepatobiliar:

Trastornos hepáticos, función hepática anormal, hepatitis e ictericia.

Sistema inmune:

Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.

Infecciones e infestaciones:

Meningitis aséptica, meningitis.

Resultados de laboratorio:

Acta No. 02 de 2015

Página 177 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.

Sistema nervioso:

Mareo, cefalea, accidente cerebrovascular.

Psiquiátrico:

Nerviosismo.

Renal y urinario:

Hematuria, nefritis intersticial, falla renal, síndrome nefrótico, proteinuria, y necrosis papilar renal.

Respiratorio, tórax y mediastino:

Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.

Piel y tejido subcutáneo:

Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria.

Vascular:

Hipertensión.

- **Dextrometorfano:**

Sistema Inmune

Hipersensibilidad

- **Fenilefrina:**

Alteraciones cardiacas:

Palpitaciones, taquicardia.

Alteraciones gastrointestinales:

Náusea, vómito.

Alteraciones en el sistema inmune:

Hipersensibilidad.

Alteraciones en el sistema nervioso:

Mareo, cefalea, hiperactividad psicomotora.

Alteraciones psiquiátricas:

Ansiedad, excitabilidad, insomnio, irritabilidad, nerviosismo.

Alteraciones en piel y tejido subcutáneo:

Rash, urticaria

Alteraciones vasculares:

Hipertensión, incremento de la presión arterial.

- **Clorfeniramina:**

Acta No. 02 de 2015

Página 178 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Sangre y sistema linfático:

Agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia hipoplásica, trombocitopenia.

Alteraciones cardíacas:

Bradycardia, extrasístoles, palpitaciones, taquicardia.

Alteraciones en el ojo:

Visión deteriorada; Visión borrosa.

Alteraciones gastrointestinales:

Constipación, diarrea, sequedad en la boca, náusea, vómito.

Alteraciones generales y en el sitio de administración:

Malestar general, fatiga.

Alteraciones en el sistema inmune:

Shock anafiláctico, hipersensibilidad.

Alteraciones en el sistema Nervioso:

Coordinación anormal, mareo, cefalea, sedación, somnolencia.

Alteraciones psiquiátricas:

Estado de confusión, euforia, excitabilidad, irritabilidad, nerviosismo, inquietud.

Alteraciones renales y urinarias:

Disuria, retención urinaria.

Alteraciones respiratorias, torácicas y en el mediastino:

Sequedad de garganta y/o nasal.

Alteraciones en piel y tejido subcutáneo:

Erupción en la piel, reacciones de fotosensibilidad, rash, urticaria

Interacciones:

Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), in inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos, emocionales, enfermedad de Parkinson o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si usted no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto

Consulte a su médico antes de tomar este producto: Si usted está tomando o ha tomado recientemente medicamentos antihipertensivos o simpaticomiméticos. Si está tomando sedantes o tranquilizantes, ya que se puede presentar mayor somnolencia. Evite tomar bebidas alcohólicas, pueden aumentar la somnolencia.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años: tomar 1 capsula cada 6 a 8 horas, no exceder 3 capsulas diarias.

Vía de administración: Vía Oral

Condición de venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 16.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto SPC versión 1.0 de Noviembre de 2014, para el producto de la referencia.

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

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. DURAX FAST

Expediente : 20085200
Radicado : 2014148672
Fecha : 2014/11/13
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano

Composición: Cada tableta orodispersable contiene tadalafil 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

Acta No. 02 de 2015

Página 180 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto. Pacientes en tratamiento con nitratos orgánicos, Nitroglicerina o compuestos donantes de óxido nítrico. Pacientes con predisposición de retinopatía pigmentosa. Pacientes con Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. Pacientes con enfermedades cardio-vasculares en quienes la actividad sexual no está aconsejada por representar un riesgo potencial, dentro de las que se incluyen, antecedente reciente de Infarto agudo del Miocardio, Angina inestable o Angina estable secundaria a actividad sexual, Insuficiencia cardíaca igual o mayor al grado 2, de acuerdo a la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA por sus siglas en Inglés), Arritmias no controladas, Hipotensión o Hipertensión arteriales no controladas. Durax fast no se debe usar en pacientes con accidentes cerebro-vasculares de reciente aparición. El uso de Durax Fast no está indicado en los pacientes con insuficiencia hepática, renal o con trastornos de la coagulación.

Precauciones y Advertencias:

- Antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico para la disfunción eréctil con Durax fast, es necesario realizar una historia clínica y examen físico completos, con el fin de confirmar el diagnóstico y determinar la causa subyacente.
- Se recomienda iniciar el tratamiento con Durax fast con la dosis más baja efectiva y de acuerdo a la evaluación médica. El ajuste de la dosis dependerá de la respuesta clínica referida por el usuario y el seguimiento médico posterior.
- Durax fast no tiene efectos significativos sobre la presión arterial y/o la frecuencia cardíaca de adultos sanos. Sin embargo, antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico para la disfunción eréctil, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, debido a que existe un grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Durax fast tiene propiedades vasodilatadoras, lo cual puede producir una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea y puede potenciar el efecto hipotensor de los nitratos o de los medicamentos alfa-1-bloqueadores.
- Los consumos de alcohol en cantidades mayores a 0.5 gramos/Kilogramo de peso, concomitantes a la ingesta de Durax fast, pueden producir una disminución de las cifras de tensión arterial. Se recomienda el consumo mínimo de Alcohol, cuando el paciente esté en tratamiento con Durax fast.
- Los pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica o úlcera gastroduodenal, requieren de seguimiento durante el tratamiento con Durax fast. Ante la exacerbación de síntomas asociados a esta condición, se debe suspender el medicamento.
- Durax fast no tiene efectos significativos sobre el sistema de coagulación. Los pacientes que tienen trastornos controlados de la coagulación, pueden recibir

Acta No. 02 de 2015

Página 181 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

tratamiento con Durax fast, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. Este tipo de personas requieren de un monitoreo clínico estrecho. En caso de que se presenten manifestaciones asociadas a sangrado o disfunción hematológica, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Los pacientes con insuficiencia hepática o renal, clasificadas como leves, pueden recibir tratamiento con Durax fast, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. No se recomienda el uso de Durax fast en pacientes con valores de depuración de creatinina menores a 30 ml/min o en aquellos por cuya función hepática, se hallen clasificados como Child-Pugh grado C.
- Durax fast se debe administrar con precaución en personas mayores de 60 años; se recomienda la evaluación cardiovascular previa y no exceder de una tableta en el día.
- El uso de inhibidores de la PDE-5 se ha asociado a alteraciones transitorias de la visión del paciente, como resultado de una inhibición cruzada con la PDE-6. Tadalafil es un inhibidor altamente selectivo por la PDE-5, por lo cual no tiene efectos significativos sobre la visión del paciente. Se debe informar al usuario de que en caso de presentar una alteración visual súbita en medio del tratamiento con Durax fast, debe suspender el medicamento y consultar con un médico inmediatamente.
- Los pacientes con deformidades anatómicas del pene o enfermedad de Peyronie, deben tener una valoración médica previa al inicio del tratamiento con Durax fast. Estos pacientes tienen un riesgo mayor de priapismo secundario al uso de inhibidores de PDE-5. Estos pacientes pueden recibir tratamiento con Durax fast, si el criterio médico apoya el beneficio del medicamento.

Los pacientes con anemia, mieloma múltiple o leucemia, tienen un mayor riesgo de presentar un priapismo secundario al uso de inhibidores de PDE-5. En estos pacientes se recomienda el tratamiento con la menor dosis efectiva de Durax fast y posterior al concepto médico que soporte el beneficio del medicamento.

Reacciones adversas:

-Durax fast es un medicamento muy bien tolerado. La incidencia general de eventos adversos asociados a Tadalafil oscila entre 2 y 10% en las investigaciones disponibles y en todas ellas, estos han sido reportados como leves y moderados, pero no serios. Los eventos adversos más frecuentes son: Cefalea (11%-15%), dispepsia (4%-10%) enrojecimiento facial (2%-3%), congestión nasal (2%-3%) y dolor de espalda (3%-6%). Infrecuentemente se ha reportado cansancio y fatiga. El priapismo y la alteración de la visión, son eventos muy poco frecuentes, que se han reportado en algunas series de investigación como casos excepcionales y aislados.

- Durax fast no produce alteraciones de los parámetros de laboratorio y/o de electrocardiograma, así como tampoco exhibe modificaciones de los signos vitales del usuario.

Interacciones:

- Durax fast no debe administrarse en forma concomitante con nitratos orgánicos, Nitroglicerina o compuestos donantes de óxido nítrico.
- Durax fast puede incrementar los niveles y/o los efectos sobre las cifras de tensión arterial de los medicamentos alfa-1-bloqueadores como Prazosina, Terazosina, Silodosina, Doxazosina o Tamsulosina.
- Los inhibidores del complejo CYP3A4, pueden aumentar los niveles y/o los efectos de Durax fast. Dentro de esta categoría se hallan Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Eritromicina, Claritromicina, Cimetidina, Ritonavir, Idinavir, Saquinavir y Atazanavir.
- La administración de Durax fast, no altera los niveles y/o los efectos de Warfarina.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos mayores de 18 años.

Posología: Según prescripción médica

Uso según necesidad: Tomar una (1) tableta de Durax fast por vía oral, treinta minutos antes de la relación sexual prevista. Se sugiere iniciar con la dosis de 10 mg, la cual se podrá aumentar a 20 mg, de acuerdo con la eficacia y tolerabilidad individual. No se recomienda una nueva ingesta de Durax fast, antes de que hayan transcurrido 24 horas desde la última toma. Tadalafil en uso según necesidad ha demostrado mejorar la función eréctil hasta 36 horas después de su administración

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: 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:

Acta No. 02 de 2015

Página 183 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada tableta orodispersable contiene tadalafil 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto. Pacientes en tratamiento con nitratos orgánicos, Nitroglicerina o compuestos donantes de óxido nítrico. Pacientes con predisposición de retinopatía pigmentosa. Pacientes con Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. Pacientes con enfermedades cardio-vasculares en quienes la actividad sexual no está aconsejada por representar un riesgo potencial, dentro de las que se incluyen, antecedente reciente de Infarto agudo del Miocardio, Angina inestable o Angina estable secundaria a actividad sexual, Insuficiencia cardíaca igual o mayor al grado 2, de acuerdo a la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA por sus siglas en Inglés), Arritmias no controladas, Hipotensión o Hipertensión arteriales no controladas. Durax fast no se debe usar en pacientes con accidentes cerebro-vasculares de reciente aparición. El uso de Durax Fast no está indicado en los pacientes con insuficiencia hepática, renal o con trastornos de la coagulación.

Precauciones y Advertencias:

- Antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico para la disfunción eréctil con Durax fast, es necesario realizar una historia clínica y examen físico completos, con el fin de confirmar el diagnóstico y determinar la causa subyacente.
- Se recomienda iniciar el tratamiento con Durax fast con la dosis más baja efectiva y de acuerdo a la evaluación médica. El ajuste de la dosis dependerá de la respuesta clínica referida por el usuario y el seguimiento médico posterior.
- Durax fast no tiene efectos significativos sobre la presión arterial y/o la frecuencia cardíaca de adultos sanos. Sin embargo, antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico para la disfunción eréctil, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, debido a que existe un grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Durax fast tiene propiedades vasodilatadoras, lo cual puede producir una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea y puede potenciar el efecto hipotensor de los nitratos o de los medicamentos alfa-1-bloqueadores.
- Los consumos de alcohol en cantidades mayores a 0.5 gramos/Kilogramo de peso, concomitantes a la ingesta de Durax fast, pueden producir una

Acta No. 02 de 2015

Página 184 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

disminución de las cifras de tensión arterial. Se recomienda el consumo mínimo de Alcohol, cuando el paciente esté en tratamiento con Durax fast.

- Los pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica o úlcera gastroduodenal, requieren de seguimiento durante el tratamiento con Durax fast. Ante la exacerbación de síntomas asociados a esta condición, se debe suspender el medicamento.
- Durax fast no tiene efectos significativos sobre el sistema de coagulación. Los pacientes que tienen trastornos controlados de la coagulación, pueden recibir tratamiento con Durax fast, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. Este tipo de personas requieren de un monitoreo clínico estrecho. En caso de que se presenten manifestaciones asociadas a sangrado o disfunción hematológica, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.
- Los pacientes con insuficiencia hepática o renal, clasificadas como leves, pueden recibir tratamiento con Durax fast, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. No se recomienda el uso de Durax fast en pacientes con valores de depuración de creatinina menores a 30 ml/min o en aquellos por cuya función hepática, se hallen clasificados como Child-Pugh grado C.
- Durax fast se debe administrar con precaución en personas mayores de 60 años; se recomienda la evaluación cardiovascular previa y no exceder de una tableta en el día.
- El uso de inhibidores de la PDE-5 se ha asociado a alteraciones transitorias de la visión del paciente, como resultado de una inhibición cruzada con la PDE-6. Tadalafil es un inhibidor altamente selectivo por la PDE-5, por lo cual no tiene efectos significativos sobre la visión del paciente. Se debe informar al usuario de que en caso de presentar una alteración visual súbita en medio del tratamiento con Durax fast, debe suspender el medicamento y consultar con un médico inmediatamente.
- Los pacientes con deformidades anatómicas del pene o enfermedad de Peyronie, deben tener una valoración médica previa al inicio del tratamiento con Durax fast. Estos pacientes tienen un riesgo mayor de priapismo secundario al uso de inhibidores de PDE-5. Estos pacientes pueden recibir tratamiento con Durax fast, si el criterio médico apoya el beneficio del medicamento.

Los pacientes con anemia, mieloma múltiple o leucemia, tienen un mayor riesgo de presentar un priapismo secundario al uso de inhibidores de PDE-5. En estos pacientes se recomienda el tratamiento con la menor dosis efectiva de Durax fast y posterior al concepto médico que soporte el beneficio del medicamento.

Reacciones adversas:

-Durax fast es un medicamento muy bien tolerado. La incidencia general de eventos adversos asociados a Tadalafil oscila entre 2 y 10% en las investigaciones disponibles y en todas ellas, estos han sido reportados como leves y moderados, pero no serios. Los eventos adversos más frecuentes son: Cefalea (11%-15%), dispepsia (4%-10%) enrojecimiento facial (2%-3%), congestión nasal (2%-3%) y dolor de espalda (3%-6%). Infrecuentemente se ha reportado cansancio y fatiga. El priapismo y la alteración de la visión, son eventos muy poco frecuentes, que se han reportado en algunas series de investigación como casos excepcionales y aislados.

- Durax fast no produce alteraciones de los parámetros de laboratorio y/o de electrocardiograma, así como tampoco exhibe modificaciones de los signos vitales del usuario.

Interacciones:

- Durax fast no debe administrarse en forma concomitante con nitratos orgánicos, Nitroglicerina o compuestos donantes de óxido nítrico.
- Durax fast puede incrementar los niveles y/o los efectos sobre las cifras de tensión arterial de los medicamentos alfa-1-bloqueadores como Prazosina, Terazosina, Silodosina, Doxazosina o Tamsulosina.
- Los inhibidores del complejo CYP3A4, pueden aumentar los niveles y/o los efectos de Durax fast. Dentro de esta categoría se hallan Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Eritromicina, Claritromicina, Cimetidina, Ritonavir, Idinavir, Saquinavir y Atazanavir.
- La administración de Durax fast, no altera los niveles y/o los efectos de Warfarina.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos mayores de 18 años.

Posología: Según prescripción médica

Uso según necesidad: Tomar una (1) tableta de Durax fast por vía oral, treinta minutos antes de la relación sexual prevista. Se sugiere iniciar con la dosis de 10 mg, la cual se podrá aumentar a 20 mg, de acuerdo con la eficacia y tolerabilidad individual. No se recomienda una nueva ingesta de Durax fast, antes de que hayan transcurrido 24 horas desde la última toma. Tadalafil en uso según

necesidad ha demostrado mejorar la función eréctil hasta 36 horas después de su administración

Vía de Administración: Oral

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.

3.1.5.2. ACEBROFILINA GEL

Expediente : 20083222
Radicado : 2014128399
Fecha : 2014/10/06
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada 1 mL contiene acebrofilina (ambroxol teofilina) - 5 mg

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento sintomático y preventivo de las patologías agudas y crónicas del sistema respiratorio caracterizadas por fenómenos de hipersecreción y broncoespasmo, tales como: Bronquitis obstructiva o asmático, asma bronquial, traqueobronquitis, bronconeumonías, bronquiectasias, neumoconiosis, rinofaringitis, laringotraqueitis, enfisema pulmonar

Contraindicaciones: El uso de este medicamento es contraindicado en caso de hipersensibilidad conocida la acebrofilina, los derivados de xantina y/o demás componentes de las fórmulas.

Precauciones y Advertencias:

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas y en período de lactancia

El producto debe ser usado con cautela en pacientes que presentan cardiopatías, hipertensión, hipoxemia grave, úlcera péptica, arritmia cardíaca, enfermedad renal o hepática, hipertiroidismo, infarto del miocardio reciente (menos de 6 meses), insuficiencia cardíaca y en pacientes ancianos.

Se recomienda no fumar durante el tratamiento.

Informe a su médico sobre cualquier medicamento que esté usando antes del inicio o durante el tratamiento

Reacciones adversas: Existen relatos de indisposición gastrointestinal (náuseas) y ocasionalmente mareos. También pueden ocurrir reacciones como, agitación, arritmia cardíaca, aumento de la tasa de azúcar en la sangre, aumento de temperatura corporal, aumento de latidos cardíacos, confusión mental, convulsión, diarrea dolor de cabeza, dolor de estómago, erupción en la piel, excitación, insomnio, irritabilidad, palpitación, caída de presión arterial, respiración acelerada y vómito.

La interrupción del medicamento produce el rápido desaparecimiento de estos síntomas

Interacciones: La acebrofilina interactúa con otros derivados de la xantina y con betabloqueadores. La acción de este medicamento puede aumentar por el uso de alcohol, alopurinol, anticonceptivo oral, betabloqueador, bloqueador del canal de calcio, carbamazepina, cimetidina, corticosteroide, disulfiram, diurético de asa, efedrina, hormona de tiroides, interferón, isoniazida, macrólido, mexiletina, quinolona, tiabendazol, vacuna contra gripe.

La acción de este medicamento puede disminuir por la aminoglutetimida, barbiturato, carbamazepina, carbón, ketoconazol, cigarro, diurético de asa, hidantoína, isoniazida, rifampicina, simpaticomimético (estimulante beta), sulfinpirazona, tioamina.

Este medicamento puede sufrir o provocar aumento de las reacciones adversas con tetraciclina

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo de edad	Dosis
1 a 3 años	2.5 ml dos veces al día
3 a 6 años	5 mL, dos veces al día
6 a 12 años	10 mL, dos veces al día

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente (13 tomos, 2496 folios), lo que dificultó el estudio para esta sesión.

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. JADENU® 90 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS JADENU® 180 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS JADENU® 360 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20084962
Radicado : 2014146208
Fecha : 2014/11/10
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis Pharma Stein AG

Composición: Cada tableta recubierta contiene deferasirox 90 mg, 180 mg y 360 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos (Tabletas Recubiertas)

Indicaciones: ♦ Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas (hemosiderosis transfusional) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de los dos años de edad). ♦ Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes de por lo menos 10 años de edad que padecen síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Contraindicaciones: ♦ Hipersensibilidad al deferasirox o a cualquiera de los excipientes.
♦ Depuración de creatinina <40 ml/min o creatinina sérica más del doble (>2) del límite

Acta No. 02 de 2015

Página 189 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad. ♦ Pacientes con riesgo elevado de síndrome mielodisplásico y pacientes con otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas que no se beneficiarán de un tratamiento quelante debido al rápido avance de su enfermedad.

Precauciones y Advertencias:

♦ Cautela en los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

♦ Precaución en los pacientes con depuración de creatinina entre 40 y menos de 60 ml/min, especialmente si existen factores de riesgo adicionales que puedan menoscabar la función renal. Supervisión mensual de la depuración de creatinina, la creatinina sérica y la proteinuria: puede ser necesario reducir la dosis en algunos casos de aumento no progresivo de la creatinina sérica. Se interrumpirá la administración de Jadenu si la creatinina sérica muestra un aumento progresivo por encima del límite superior de los valores normales correspondientes a la edad. Se recomienda la vigilancia más asidua de la creatinina en los pacientes con mayor riesgo de complicaciones renales. Notificaciones esporádicas de insuficiencia renal aguda, que en ocasiones requirió diálisis. Notificaciones de tubulopatía renal, principalmente en niños con betatalasemia y cifras de ferritina sérica <1500 µg/l.

♦ No se recomienda en los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente una vez por mes. Se interrumpirá la administración de Jadenu si se produce un aumento persistente y progresivo de las concentraciones de transaminasas séricas no atribuible a otras causas. Se han descrito casos de insuficiencia hepática durante el uso comercial del producto.

♦ Puede haber irritación gastrointestinal. Se han registrado casos de úlceras y hemorragias gastrointestinales en los pacientes, entre ellos, niños y adolescentes. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Ha habido notificaciones de úlceras complicadas con perforación gastrointestinal (algunas con desenlace mortal). Ha habido informes esporádicos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes ancianos que padecían neoplasias hemáticas avanzadas de carácter maligno o tenían cifras reducidas de plaquetas. Precaución en los pacientes con cifras de plaquetas <50 x 10⁹/l.

- ♦ Durante la comercialización del producto se han registrado casos de síndrome de Stevens-Johnson. Ante un presunto caso de dicho síndrome, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con Jadenu.
- ♦ Erupciones cutáneas: se debe interrumpir la administración de Jadenu en caso de que ocurran erupciones cutáneas graves.
- ♦ Se debe suspender definitivamente la administración en caso de que ocurran reacciones de hipersensibilidad.
- ♦ Pruebas oftalmológicas y audiológicas anuales.
- ♦ No debe usarse durante el embarazo, a menos que sea absolutamente necesario.
- ♦ No se recomienda durante la lactancia.
- ♦ No debe administrarse junto con otros tratamientos quelantes de hierro.
- ♦ El producto contiene lactosa.

Reacciones adversas:

Muy frecuentes: Aumento de creatinina en sangre. Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia, exantema, prurito, cifras elevadas de transaminasas, proteinuria, cefalea. Infrecuentes: Ansiedad (o angustia), trastorno del sueño, mareos, cataratas prematuras, maculopatía, hipoacusia, dolor laringofaríngeo, hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluso úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis, hepatitis, colelitiasis, anomalías pigmentarias, tubulopatía renal (síndrome de Fanconi), pirexia (fiebre), edema, cansancio. Raras: Neuritis óptica, eritema multiforme, esofagitis. ♦ Reacciones adversas registradas desde la comercialización (con una frecuencia desconocida): necrosis tubular renal, perforación gastrointestinal, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiencia renal aguda, nefritis tubulointersticial, insuficiencia hepática, vasculitis leucocitoclástica, urticaria, alopecia, reacciones de hipersensibilidad (incluida la anafilaxis y el angioedema), anemia agravada y citopenia (se desconoce su relación con Jadenu).

Interacciones:

Acta No. 02 de 2015

Página 191 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- ◆ No debe ingerirse con antiácidos que contengan aluminio.
- ◆ Deberá utilizarse con precaución cuando se administre con fármacos metabolizados por el CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, simvastatina, anticonceptivos hormonales, midazolam). Se debe pensar en aumentar la dosis de Jadenu cuando se utilice simultáneamente con inductores potentes de la UGT (p. ej., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir). Se requiere una vigilancia atenta de las concentraciones de glucosa cuando Jadenu se administre simultáneamente con repaglinida. No se puede descartar que ocurran interacciones con otros sustratos del CYP2C8, como el paclitaxel.
- ◆ Se ha de considerar la posibilidad de vigilar la concentración de teofilina y de reducir la dosis de ésta. Pueden ocurrir interacciones con otros sustratos del CYP1A2.
- ◆ Cuidado cuando se administre junto con fármacos posiblemente ulcerógenos (p. ej., AINE, corticoesteroides, bisfosfonatos orales) o con anticoagulantes.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología: Sobrecarga transfusional de hierro

- ◆ Dosis diaria inicial:

La dosis diaria inicial recomendada es de 14 mg/kg de peso corporal; en los pacientes que reciben más de 14 ml/kg/mes de concentrado de eritrocitos (>4 unidades/mes) y si el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro considérese la posibilidad de administrar 21 mg/kg; en los pacientes que reciben menos de 7 ml/kg/mes de concentrado de eritrocitos (<2 unidades/mes) y si el objetivo es mantener la cantidad de hierro del cuerpo considérese la posibilidad de administrar 7 mg/kg; en los pacientes que ya estén recibiendo un tratamiento adecuado con deferoxamina considérese la posibilidad de administrar una dosis inicial de Jadenu igual a un tercio de la dosis de deferoxamina. Si los pacientes están recibiendo un tratamiento quelante con los comprimidos dispersables de Exjade y optan por Jadenu, la dosis de Jadenu debe ser un 30% menor que la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero. ◆ Se debe reducir en un 50% la dosis inicial en caso de disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh). No debe utilizarse en caso de disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

- ◆ Supervisión mensual de la ferritina sérica para evaluar la respuesta del paciente a la terapia.

- ◆ Ajuste de la dosis:

Acta No. 02 de 2015

Página 192 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cada 3-6 meses si fuera necesario, según la tendencia de la ferritina sérica. Los ajustes de la dosis deben hacerse por escalones de 3,5 a 7 mg/kg. En los pacientes que no hayan obtenido un control suficiente con dosis de 21 mg/kg, se pueden administrar dosis de hasta 28 mg/kg. En los pacientes cuyas concentraciones séricas de ferritina han alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre 500 y 1000 µg/l), se debe considerar la posibilidad de reducir gradualmente la dosis, a razón de 3,5 a 7 mg/kg por vez, a fin de mantener las concentraciones séricas de ferritina dentro del intervalo de valores deseados. Debe interrumpirse la administración de Jadenu si la ferritina sérica es permanentemente inferior a 500 µg/l.

♦ Dosis diaria máxima

28 mg/kg de peso corporal.

Posología: Síndromes no dependientes de transfusiones y sobrecarga de hierro

♦ Dosis diaria inicial:

La dosis diaria inicial recomendada es de 7 mg/kg de peso corporal. El tratamiento debe iniciarse solamente cuando existan indicios de sobrecarga de hierro: concentración hepática de hierro (CHH) ≥ 5 mg de Fe/g de peso seco (p.s) o ferritina sérica sistemáticamente > 800 µg/l. En los pacientes sin determinación de CHH, se ha de tener cuidado durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de extrema quelación. Si los pacientes están recibiendo un tratamiento quelante con los comprimidos dispersables de Exjade y optan por Jadenu, la dosis de Jadenu debe ser un 30% menor que la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero.

♦ Ajuste de la dosis

Cada 3 o 6 meses de tratamiento hay que considerar la posibilidad de ajustar la dosis mediante escalones de 3,5 a 7 mg/kg si la CHH del paciente es ≥ 7 mg de Fe/g de p.s, o la ferritina sérica es sistemáticamente > 2000 µg/l y no tiende a disminuir y el paciente tolera bien el medicamento. El tratamiento debe interrumpirse una vez que se haya logrado una concentración satisfactoria de hierro corporal (CHH < 3 mg de Fe/g de p.s o ferritina sérica < 300 µg/l).

♦ Se debe reducir en un 50% la dosis inicial en caso de disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh). No debe utilizarse en caso de disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

♦ Dosis diaria máxima

14 mg/kg de peso corporal.

Acta No. 02 de 2015

Página 193 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de las nuevas concentraciones
- Prospecto Internacional / Inserto (IPL) No. Ref.: 2014-PSB/GLC-0698-s de fecha de Distribución 29 de septiembre de 2014
- Información para Prescribir / Hoja de Datos Principal (CDS) No. Ref.: 2014-PSB/GLC-0698-s de fecha de Distribución 29 de septiembre de 2014
- Declaración sucinta (BSS) No. Ref.: 2014-PSB/GLC-0698-s de fecha de Distribución 29 de septiembre de 2014

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

3.1.6.2. SILDENAFIL 20 mg

Expediente : 20077446
Radicado : 2014061964/2014151725
Fecha : 2014/11/20
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 de la hipertensión arterial pulmonar:
Adultos:

Acta No. 02 de 2015

Página 194 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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.

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

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 y Advertencias:

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.

Advertencia:

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:

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

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta Respuesta al Auto No. 2014009587, generado por concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.6.2 para continuar con 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
- Inserto versión 2, noviembre 14 de 2014
- Información para Prescribir versión 2, noviembre 14 de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento de la indicación “Tratamiento de la disfunción eréctil”.

Adicionalmente, la Sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.6.2., en el sentido de no recomendar la indicación en el Tratamiento crónico de la hipertensión arterial pulmonar en niños por cuanto los estudios clínicos demostraron el aumento en la mortalidad, de acuerdo con el concepto del Acta No. 69 de 2012, numeral 3.6.1.

Por último, la Sala aclara el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.6.2, en el sentido de corregir la dosificación recomendada siendo lo correcto así:

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

La dosis recomendada es de 20 mg 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.

3.1.6.3. SYNKALOR

Expediente : 20085105
Radicado : 2014147899
Fecha : 2014/11/12
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano

Composición: Cada tableta recubierta contiene paroxetina mesilato 9.7 mg equivalente a paroxetina base 7.5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida o sospechada a la Paroxetina o a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Synkalar no debe usarse en forma concomitante con Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO), incluyendo la Linezolida y el cloruro de metiltioninio. Esta posible coadministración debe evitarse hasta catorce (14) días después del retiro de la toma de Synkalar. El tratamiento con Synkalar tampoco debe administrarse en forma concomitante con Tioridazina, Pimozida o medicamentos precursores de la Serotonina (L-triptofano o triptanos).

Precauciones y Advertencias:

- Synkalar es una terapia de régimen diario, destinada al tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia o a la claudicación hormonal ovárica. El principio activo de Synkalar (Paroxetina), actúa inhibiendo en forma selectiva la recaptación de la Serotonina. Synkalar no es una terapia de origen hormonal.
- Synkalar es una terapia destinada a la mujer en condición de climaterio y/o menopausia. Se recomienda la confirmación del diagnóstico acerca de la condición de la potencial usuaria, antes del inicio del tratamiento con Synkalar.

- Synkador no previene la aparición de síntomas vaginales asociados a atrofia urogenital. Synkador, tampoco es una terapia destinada a la prevención o tratamiento de la osteoporosis.
- Paroxetina es el principio activo de Synkador. Paroxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de Serotonina. Este principio activo se ha usado para el tratamiento de desordenes psiquiátricos y trastornos del humor, pero en dosis mayores a las que contienen las tabletas recubiertas de Synkador (> 12.5 mg/día). La dosis de 7.5 mg de Paroxetina contenida en cada tableta recubierta de Synkador, no se ha usado para el tratamiento de ningún tipo de enfermedad psiquiátrica.
- Embarazo: Los estudios preclínicos de Paroxetina en poblaciones animales, no han mostrado efectos teratogénicos o embriotóxicos selectivos. Sin embargo, estudios epidemiológicos en humanos para evaluar los efectos de la exposición accidental a la Paroxetina durante el primer trimestre del embarazo, han mostrado un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, específicamente de aquellas de origen cardiovascular. El riesgo de un defecto cardiovascular en el lactante hallado en esta población expuesta a la Paroxetina es de 1:50; esta cifra es mayor al riesgo esperado para la población general (1:100). La exposición a medicamentos inhibidores de la recaptación de la Serotonina- incluida la Paroxetina- durante el tercer trimestre de la gestación, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Synkador no se debe usar en mujeres embarazadas o en aquellas que se hallen con deseo y posibilidad de fertilidad.
- Lactancia: Paroxetina es excretada en mínimas cantidades en la leche materna; por esta razón se pueden hallar niveles del medicamento en el suero del recién nacido o del bebe lactante (< 4 ng/mL). Estas concentraciones no se asocian a efectos medicamentosos en el bebe. Synkador no debe ser usado durante la lactancia.
- Pacientes con trastornos depresivos: Los inhibidores de la recaptación de Serotonina, así como otros medicamentos clasificados como antidepresivos, pueden agravar o hacer manifiestos síntomas de depresión, durante las fases iniciales del tratamiento. Este riesgo es mayor en pacientes que presentan o han presentado ideación suicida. Aunque el régimen diario de 7.5 mg de Paroxetina no se ha estudiado en pacientes con cuadros de depresión, se recomienda la vigilancia por parte del médico tratante y del entorno de la usuaria, durante el inicio del manejo, con el fin de evaluar e identificar oportunamente la posibilidad de un agravamiento clínico.
- Pacientes con trastornos maniacos: Los inhibidores de la recaptación de Serotonina, así como otros medicamentos clasificados como antidepresivos, pueden hacer

Acta No. 02 de 2015

Página 203 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

manifiestos síntomas de manía en pacientes con trastornos bipolares del humor. Synkalar debe emplearse con precaución en pacientes con antecedente de manías.

- **Acatisia:** La administración de Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día), se ha asociado en un pequeño número de usuarias a la presencia de Acatisia, la cual puede ser más frecuente durante las primeras semanas de tratamiento. Las manifestaciones de agitación psicomotora, inquietud o ansiedad, deben hacer sospechar sobre la presencia de este cuadro clínico y obligan a la evaluación médica oportuna.
- **Pacientes con insuficiencia hepática o renal:** En pacientes con insuficiencia renal severa (< 30 mL/min) o en aquellos que padecen insuficiencia hepática, se producen aumentos de las concentraciones plasmáticas de Paroxetina. El uso de Synkalar en este tipo de pacientes, está absolutamente supeditado al estricto criterio médico.
- **Efectos sobre el estado de vigilia, capacidad de conducir o de operar maquinaria:** La administración de Paroxetina en regímenes terapéuticos con dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día), no se ha asociado con deterioro alguno de las capacidades cognitivas o psicomotoras. No se espera que la dosificación de Synkalar afecte el estado de conciencia de las usuarias.
- **Epilepsia y convulsiones:** Synkalar no tiene interacciones mayores con fármacos anticonvulsivantes, pero debe ser usado con precaución en los pacientes con epilepsia. La incidencia de convulsiones en pacientes tratados con dosificaciones mayores de Paroxetina a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día) es inferior al 0.1%. Si se llega a presentar un cuadro convulsivo durante el manejo con Synkalar, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.
- **Fracturas óseas:** La administración de medicamentos inhibidores de la recaptación de la Serotonina, se ha asociado en estudios experimentales a la posibilidad de fracturas. Durante la terapia con Synkalar, se debe hacer seguimiento y evaluación periódicos de la calidad y densidad mineral ósea.
- **Glaucoma:** La terapia con inhibidores de la recaptación de Serotonina se puede asociar a la presencia de midriasis. El uso de Synkalar en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho debe ser con precaución y bajo la estrecha vigilancia médica.
- **Consumo concomitante de alcohol:** Aunque la Paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y/o psicomotoras ocasionado por el alcohol, no se recomienda en uso concomitante de Synkalar y alcohol.

Acta No. 02 de 2015

Página 204 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Síndrome serotoninérgico: En raras ocasiones se ha asociado al tratamiento con Paroxetina, con la presencia de síntomas sugestivos de síndrome serotoninérgico. Este riesgo es mayor si se combina a la Paroxetina con fármacos serotoninérgicos o sus precursores y/o neurolépticos. En caso de que se presente este tipo de eventos (hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica, fluctuación rápida de los signos vitales y/o alteraciones en el estado mental), se debe suspender inmediatamente la terapia con Synkalar e iniciarse el tratamiento adecuado de soporte, bajo la estricta vigilancia médica.
- Se han reportado casos aislados de hemorragias en la piel o mucosas en pacientes que han recibido tratamiento con Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día). Synkalar debe emplearse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que alteren el perfil del sistema de coagulación como Warfarina y/o los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).
- El riesgo de tromboembolismo venoso durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar con la edad, antecedentes familiares de primer grado con tromboembolismo venoso, inmovilización prolongada por una condición crónica o cirugía de cualquier tipo, obesidad ($IMC > 30$ Kg/m²), trastornos autoinmunes o dilataciones varicosas en los miembros inferiores.

El riesgo de tromboembolismo arterial durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar por la edad, tabaquismo, dislipoproteinemia, obesidad ($IMC > 30$ Kg/m²), hipertensión arterial no controlada, migraña, valvulopatías cardíacas, fibrilación auricular, antecedentes familiares de primer grado con tromboembolismo arterial y/o enfermedades autoinmunes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas con el consumo de Paroxetina son las siguientes:

- Muy comunes ($>1/10$): Náuseas
- Comunes ($> 1/100$ - $< 1/10$): Aumento en las concentraciones plasmáticas de Colesterol. Disminución del apetito. Astenia, somnolencia, insomnio, agitación y/o alteración en la calidad del sueño. Mareos, temblores, visión borrosa y/o cefalea. Estreñimiento, diarrea, vómito y/o resequeidad en la boca. Sudoración.

Este tipo de reacciones adversas por lo general no son serias, son transitorias y no ameritan la suspensión del tratamiento.

Los síntomas que se pueden observar después de suspender el tratamiento con Paroxetina son los siguientes:

Comunes ($>1/100$ - $< 1/10$): Mareos, trastornos sensitivos y del sueño, ansiedad y/o cefalea.

Interacciones:

- El consumo concomitante de Synkalar con otros medicamentos clasificados como inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina o serotoninérgicos (L-Triptofano, triptanos, Tramadol, Litio, Fentanyl o preparaciones con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), puede incrementar el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico.
- El consumo concomitante de Synkalar con medicamentos clasificados como inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), incluyendo Linezolida y cloruro de metiltioninio, aumenta los niveles de Serotonina en el sistema nervioso central, incrementando el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico e incluso puede poner en riesgo la vida del paciente. No se debe iniciar la terapia con Synkalar, antes de que hayan transcurrido dos semanas desde la finalización del tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa, así como tampoco se debe iniciar el tratamiento con este último grupo de medicamentos, antes de que hayan pasado dos semanas después de la finalización de la terapia con Synkalar.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6 del complejo p450 hepático. Por este motivo la administración de Paroxetina puede aumentar los niveles plasmáticos de los medicamentos que son metabolizados por esta enzima. Dentro de este grupo de medicamentos están los antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina, Nortriptilina, Imipramina y Desimipramina), derivados de la Fenotiazina (Pimozida, Perfenazina y Tioridazina) y antiarrítmicos tipo IC (Propafenona y Flecainida). Teniendo en cuenta el margen terapéutico estrecho de la Pimozida o la Tioridazina, está contraindicado el uso concomitante de Synkalar con estos medicamentos.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6 del complejo p450 hepático. Tamoxifén tiene un importante metabolito activo derivado de la acción de esta enzima, denominado Endoxifén, el cual contribuye en forma importante a la acción terapéutica y al resultado clínico de Tamoxifén. La inhibición de la CYP2D6, producida por Paroxetina puede reducir los niveles de

Acta No. 02 de 2015

Página 206 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Endoxifén y por ende, afectar el resultado clínico del tratamiento con Tamoxifén. Sin embargo, aún no se tiene certeza, ni existen estudios que demuestren las implicaciones clínicas derivadas de este fenómeno en las pacientes que reciben Tamoxifén.

- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, no inhibe la enzima CYP3A4. Por esta razón no se esperan modificaciones del comportamiento farmacológico de medicamentos como Alprazolam o Terfenadina o de todos aquellos que sean metabolizados por esta vía.
 - Paroxetina, el principio activo de Synkalar, no tiene interacciones conocidas, ni afecta el resultado clínico de medicamentos anticonvulsivantes como Carbamazepina, Fenitoína o Ácido Valproico.
 - Paroxetina, el principio activo de Synkalar, no tiene interacciones significativas con el alcohol; por esta razón no se espera un deterioro mayor de las habilidades mentales y/o psicomotoras a aquel que produce el consumo de alcohol.
 - El consumo de alimentos o de medicamentos antiácidos, Propranolol o Digoxina, no afecta el comportamiento farmacológico de Paroxetina, por lo cual no se requiere ajuste de la dosis de Synkalar, frente a la ingesta de alimentos o en medio de un tratamiento con los medicamentos mencionados.
- La administración concomitante de Fosamprevir y/o Ritonavir, disminuye las concentraciones séricas de Paroxetina. Se recomienda la vigilancia estrecha y el estricto seguimiento médico del tratamiento con Synkalar, en pacientes que reciban estos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

Una tableta de Synkalar al día en forma continua, preferiblemente administrada en la noche. El tiempo de tratamiento con Synkalar, dependerá del cuadro clínico del paciente y del criterio y evaluación médicos.

Grupo etáreo:

Mujeres en condición de perimenopausia o menopausia con presencia de síntomas vasomotores. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Vía de Administración: Oral

Acta No. 02 de 2015

Página 207 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos comparativos con medicamentos de indicación similar, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

1. La incidencia y prevalencia de la menopausia, lo cual implica contar con mayor evidencia sobre la verdadera utilidad el producto de la referencia.
2. La relación riesgo/beneficio, en cuanto a reacciones de baja frecuencia pero de importancia elevada, como riesgo de suicidio, ideación o comportamiento suicida, riesgo de fractura y activación de enfermedades psiquiátricas.
3. Resultados no significativos en los estudios realizados, con relación a la persistencia del efecto en la severidad de los síntomas vasomotores.
4. Los criterios de exclusión en los estudios clínicos allegados, limitan la población de las mujeres que pueden ser beneficiadas con el producto de la referencia, por cuanto son generales, como los no respondedores a los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y antecedentes de trastornos psiquiátricos.
5. La incidencia de reacciones adversas con una frecuencia significativa con relación al placebo como la ansiedad y el insomnio.

3.1.6.6. TINILATO®

Expediente : 20071286
Radicado : 14031262/2013149438/2014142405
Fecha : 2014/10/31
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A

Acta No. 02 de 2015

Página 208 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene 400 mg de Ibuprofeno + 130 mg de Cafeína.

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina.

Indicaciones: Analgésico, antipirético y antiinflamatorio no esteroideo con acción analgesica; está indicado para el tratamiento de dolor originado por cólico menstrual, dolor de cabeza, muscular, dental y de oídos.

Tratamiento de artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, osteoartritis, gota aguda, dolores musculares esqueléticos incluyendo bursitis, fibrositis, lumbago, tenosinovitis, dolor de cuello y mialgias, lesiones musculares como esguinces y torceduras, dismenorrea primaria y odontalgias

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Broncoespasmos, como ocurre con todos los antiinflamatorios no esteroideos, no debe administrarse en pacientes con afecciones cardiovasculares, angina de pecho con historia de arritmias, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal reciente, insuficiencia renal y tratamiento de hipertensión ni administrar a menores de 12 años, ni en el último trimestre del embarazo.

Precauciones:

- Lupus eritematoso sistémico (LES) o enfermedad mixta del tejido conectivo.
- Antecedentes de padecimientos gastrointestinales o de enfermedad acidopéptica o enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).
- Hipertensión arterial y/o insuficiencia cardiaca.
- Enfermedad renal (depuración de creatinina sérica mayor que 8 mg/dl, o depuración de creatinina menor de 15 ml/min).
- Insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).
- Hipersensibilidad a antiinflamatorios o antirreumáticos.
- Ibuprofeno puede provocar broncospasmo e inducir crisis de asma u otras reacciones de hipersensibilidad. Factores de riesgo son: asma bronquial, fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedades respiratorias crónicas. Esto también aplica a pacientes con reacciones alérgicas (erupción cutánea, prurito, urticaria) a otras sustancias

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 12 años:

Tomar entre 1 y 2 cápsulas de Ibuprofeno+Cafeína cada 8 horas sin exceder una dosis máxima diaria de 6 cápsulas al día

Vía de Administración: Oral

Acta No. 02 de 2015

Página 209 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interacciones: Litio: La administración simultánea de Ibuprofeno+Cafeína y productos que contienen litio pueden incrementar la concentración sérica de litio.

AINes: La administración simultánea de Ibuprofeno+Cafeína y otros AINes puede incrementar el riesgo de úlcera y sangrado gastrointestinal.

Anticoagulantes (cumarina, heparina): La administración simultánea de Ibuprofeno+Cafeína y anticoagulantes incrementa el riesgo de sangrado debido a la inhibición de la función plaquetaria y daño a la mucosa gastroduodenal.

Ciclosporina: Puede aumentar la nefrotoxicidad de ciclosporina.

Metotrexate: La coadministración de Ibuprofeno+Cafeína con metotrexate puede elevar las concentraciones de éste e incrementar la toxicidad de esta sustancia.

Diuréticos y antihipertensivos, por ejemplo inhibidores de ECA: Puede disminuir el efecto antihipertensivo.

Diuréticos ahorradores de potasio: La administración conjunta de Ibuprofeno+Cafeína con diuréticos ahorradores de potasio puede provocar hipercaliemia.

Glucocorticoide sistémico y alcohol: Puede aumentar el riesgo de daño a la mucosa gastrointestinal y prolongación del sangrado debido a sus efectos aditivos.

Ácido acetilsalicílico: El ibuprofeno interfiere con el efecto de la inhibición de la agregación plaquetaria del ácido acetilsalicílico si se toma antes o hasta dos horas después de éste último.

Cafeína: Ibuprofeno+Cafeína puede interactuar con medicamentos que se eliminan vía el citocromo P-450 como norfloxacin o ciprofloxacina.

La cafeína reduce la excreción de la teofilina e incrementa la potencial dependencia de las sustancias del tipo de la efedrina.

Los anticonceptivos orales, cimetidina y disulfiram producen disminución en el metabolismo de cafeína; los barbitúricos y el tabaco la aceleran.

El uso simultáneo de los inhibidores de girasa como los ácidos quinolcarboxílicos pueden retrasar la eliminación de la cafeína y sus metabolitos como paraxantina. La administración concomitante de cafeína con simpaticomiméticos y tiroxina potencia algunas reacciones adversas como taquicardia

Efectos Adversos: En general: Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo erupción cutánea, prurito incluso facial, angioedema, disnea, asma, taquicardia, hipotensión y estado de choque.

En casos raros se pueden observar síntomas de meningitis aséptica como rigidez de nuca, cefalea, náusea, vómito, fiebre o desorientación en particular en pacientes con antecedentes de trastornos autoinmunes (lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo).

Sistema nervioso central: Cefalea, vértigo, tinnitus, insomnio, somnolencia, agitación, irritabilidad. En casos aislados se puede presentar depresión y/o reacciones psicóticas.

Sistema digestivo: Desórdenes gastrointestinales, por ejemplo dolor abdominal, dispepsia, diarrea, náusea, vómito y enfermedad acidopéptica. Esto en casos excepcionales puede causar anemia. El uso indiscriminado puede causar daño hepático.

Sistema hematopoyético y linfático: En casos raros se pueden observar anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis.

Piel y anexos: Reacciones severas de la piel como eritema multiforme; alopecia.

Órganos de los sentidos: Visión borrosa, ambliopía y escotomas.

Sistema renal/genitourinario: Puede aumentar las concentraciones de urea sérica, puede causar edema, insuficiencia, síndrome nefrótico, nefritis intersticial, necrosis papilar y poliuria.

Toxicidad aguda: Ibuprofeno tiene un amplio margen de seguridad, ya que no se han observado síntomas graves de intoxicación en humanos aun con dosis superiores a 40g.

La cafeína en dosis altas (> 600 mg al día) puede producir efectos a nivel cardiovascular como taquicardia, ansiedad, ataques de pánico e insomnio.

Debe instaurarse tratamiento sintomático por sobredosis de cafeína.

Toxicidad crónica: La toxicidad subcrónica y crónica del ibuprofeno se ha manifestado en varias especies de animales principalmente en forma de lesiones y úlceras en el tracto gastrointestinal. La acción ulcerogénica se desarrolló con una dosis de 300 mg/kg y 180 mg/kg en ratones y ratas, respectivamente y con una dosis baja de 8 mg/kg en perros

Condición de Venta: Venta Libre

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014008925, generado por concepto emitido por Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.6.6. Así mismo se informa que mediante radicado 14031262 el interesado presentó respuesta al Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.6.6., y en Acta No. 11 de 2014, numeral 3.1.6.2., la Sala recomienda negar el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que no es cierto que la concentración de cafeína que propone el interesado se encuentra aprobada en asociación en las Normas Farmacológicas.

Tampoco lo es que la dosificación propuesta: “Tomar entre 1 y 2 cápsulas de Ibuprofeno + Cafeína cada 8 horas sin exceder una dosis máxima diaria de 6 cápsulas al día” ya esté aprobada para otros productos por cuanto se estarían administrando entre 390 - 780 mg de cafeína al día, lo cual a la fecha no se ha recomendado por parte de esta Sala.

Por otro lado, la segunda dosificación que propone: “Tomar entre 1 cápsula de Ibuprofeno + Cafeína sin exceder una dosis máxima diaria de 1 cápsula al día” (tomado del documento) no se ajustaría al esquema posológico establecido y probado clínicamente para el ibuprofeno.

Por lo anterior, la Sala recomienda negar el producto de la referencia.

3.1.6.5. NOXAP® 200 ppm (mol/mol).

Expediente : 20085392
Radicado : 2014150665
Fecha : 2014/11/19
Interesado : Gases Industriales de Colombia S.A Cryogas S.A
Fabricante : Sociedad Española De Carburos Metalicos SA

Composición: Óxido nítrico 200 ppm (mol/mol)

Forma farmacéutica: Gas para Inhalación (Gas Medicinal)

Acta No. 02 de 2015

Página 212 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Presentaciones: Cilindros de acero y/o aluminio en presentaciones por 5 L, 10 L, 20 L y 40 L.

Indicaciones:

1) Tratamiento de neonatos a término y próximos a término (más de 34 semanas de gestación), que presentan falla respiratoria hipóxica asociada con Hipertensión Pulmonar comprobada clínicamente o con ecocardiografía, con el fin de disminuir la necesidad de disminuir la Oxigenación por medio de la membrana extracorpórea.

2) Alternativo en el tratamiento de la Hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca en adultos, recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17 años para reducir selectivamente la hipertensión arterial pulmonar y mejorar la función del ventrículo derecho y la oxigenación.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. El manejo y dosificación son exclusivos del especialista.

No debe usarse para el tratamiento de neonatos de los que se sepan que dependen de una derivación (shunt) sanguíneo derecho izquierdo.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones para evitar exposiciones durante el tratamiento con Noxap inhalado:

- Deben seguirse los procedimientos normalizados de trabajo al preparar y usar Noxap.
- Deben instalarse sistemas de atrapamiento en los respiradores para capturar la respiración espirada del paciente.
- Deben tomarse muestras de aire al capacitar a los terapeutas sobre el uso del tratamiento con iNO.
- Pueden suministrarse dispositivos portátiles y personales de alarma, que advierten al personal si la concentración ambiental de NO o NO₂ aumenta por encima de los límites de salud ocupacional.

Precauciones para evitar el vaciado accidental de un envase y otras medidas.

Una fuga espontánea de óxido nítrico de un envase es muy infrecuente debido a los controles exhaustivos en las zonas de llenado. Puede producirse la liberación accidental si el envase sufre una caída fuerte, de tal manera que la válvula se daña y se

produce una fuga. Esto sería un caso excepcional, porque las balas de gas y las válvulas deben cumplir la protección y las pruebas de las válvulas de envases EN 962.

Para evitar este problema:

- El personal del hospital debe siempre mantener seguro el envase en posición vertical y asegurarse de que esté firmemente sujeto a fin de evitar que se caiga o se golpee.
- Los envases deben manipularse con cuidado, asegurándose de que no se sacudan ni caigan abruptamente.
- Los envases deben moverse sólo con ayuda de vehículos del tipo y tamaño adecuados, y el equipo destinado a dicho fin.
- En caso de producirse una liberación accidental, las fugas de NO gaseoso pueden detectarse por un color naranja-marrón característico y un olor dulce y metálico penetrante. Las medidas recomendadas consisten en evacuar la sala y abrir las ventanas al exterior.
- En los armarios u otros depósitos, debe instalarse un ventilador dirigido hacia el exterior, a fin de mantener una presión negativa en la zona de almacenamiento de los envases.
- Podría ser de utilidad la instalación de un sistema de monitorización de NO y N₂ para la monitorización continua de estos gases en las zonas de almacenamiento de envases de NO, a fin de alertar a los trabajadores en caso de liberación accidental. (El gas nitrógeno podría desplazar al aire ambiental y disminuir la concentración de oxígeno en el ambiente.)

Capacitación antes de la administración del producto.

Las unidades y equipos profesionales especializados deben recibir una capacitación adecuada en los procedimientos normalizados de trabajo, acerca del uso del sistema de administración de óxido nítrico antes de su administración.

Los elementos fundamentales que deben incluirse en la capacitación del personal del hospital son los siguientes:

- Conocimiento del método correcto de establecimiento de la configuración y las conexiones entre el envase de Noxap, el equipo de administración y el equipo de respiración asistida del paciente.
- Aspectos operativos:
 - Debe consultarse la lista de verificación antes de su uso (una serie de pasos que deben seguirse inmediatamente antes de iniciar el tratamiento en cada paciente, a fin

de garantizar que el sistema funcione correctamente y que el NO₂ se haya purgado del sistema).

- Configuración del aparato para la administración de la concentración de óxido nítrico.
- Configuración de los límites máximo y mínimo del aviso en el equipo de monitorización de NO, NO₂ y O₂.
- Uso del manual de administración de reserva manual.
- Procedimientos correctos para cambiar la bala de gas y purgar el sistema.
- Alarmas de descomposición.
- Calibración del equipo de monitorización de NO, NO₂ y O₂.
- Procedimientos de comprobación mensual del sistema.

Evaluación de la respuesta al tratamiento:

En los recién nacidos a partir de las 34 semanas de gestación, con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencias clínicas o ecocardiográficas de hipertensión pulmonar, una proporción de pacientes que reciben tratamiento con no por inhalación no responde al tratamiento.

El rango de pacientes que no responden al tratamiento varía entre el 30 y el 45%, dependiendo de los valores clínicos preestablecidos para la respuesta favorable. Los indicadores convencionales de respuesta son un aumento del 20% del índice de oxigenación o una disminución del 20% de la presión de la arteria pulmonar. Se ha notificado una respuesta más baja de la oxigenación en los recién nacidos con síndrome de aspiración de meconio. Además, no se ha demostrado en ensayos clínicos la eficacia del uso de no inhalado en los pacientes con hernia diafragmática congénita.

Si la respuesta clínica no se considera adecuada después de cuatro a seis horas de administración de Noxap, se estudiarán las siguientes posibilidades:

- Si el estado del paciente sigue deteriorándose o si no hay mejoría, se planteará el empleo de un sistema de rescate, como la oxigenación por membrana extracorporeal, si es posible y está indicado, a partir de los criterios definidos y preestablecidos. Un índice de oxigenación persistentemente elevado (> 20) o un gradiente alveoloarterial de oxígeno ($AaO_2 > 600$) elevado después de cuatro horas de tratamiento con iNO indican la necesidad urgente de iniciar la oxigenación por membrana extracorporeal. En una situación de ausencia de respuesta a la administración de NOXAP, el tratamiento debe suspenderse; sin embargo, no debe interrumpirse abruptamente, ya que ello puede provocar un aumento de la presión de la arteria pulmonar (PAP), un deterioro de la oxigenación sanguínea (PaO_2) o ambas cosas. Ambas situaciones también pueden producirse en los recién nacidos que no muestran una respuesta obvia al tratamiento

con Noxap. La retirada gradual del óxido nítrico inhalado debe realizarse con precaución.

– En el caso de los pacientes que se derivan a otro hospital, debe garantizarse el suministro de óxido nítrico durante el desplazamiento del paciente, a fin de evitar cualquier deterioro de su estado de salud debido a una interrupción repentina del tratamiento con Noxap.

Vigilancia de la función ventricular:

En lo que respecta a la comunicación interventricular o interauricular, la inhalación de NOXAP causa un aumento de la irrigación sanguínea en el cortocircuito izquierda-derecha, debido al efecto vasodilatador del óxido nítrico en el pulmón.

El aumento de la irrigación sanguínea pulmonar en los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo puede causar insuficiencia cardíaca y la formación de edema pulmonar. En este caso, es importante la vigilancia meticulosa del gasto cardíaco, la presión de la aurícula izquierda o la presión de enclavamiento capilar pulmonar. Por lo tanto, se recomienda que, antes de la administración de óxido nítrico, se realice un cateterismo de la arteria pulmonar o una exploración ecocardiográfica de las características hemodinámicas centrales.

Vigilancia de la hemostasia:

Las pruebas realizadas en animales han demostrado que el no puede interactuar con la hemostasia, provocando un aumento del tiempo de sangría. Los datos en humanos adultos son contradictorios, y no ha habido ningún aumento de las complicaciones hemorrágicas significativas observadas en ensayos aleatorizados y controlados en recién nacidos.

Se recomienda la vigilancia del tiempo de sangría durante la administración de Noxap, durante un período superior a 24 horas, en los pacientes que sufren anomalías numéricas o funcionales de las plaquetas, una deficiencia de los factores de coagulación o en los que reciben tratamiento anticoagulante.

Reacciones adversas:

Se han clasificado las reacciones adversas conocidas según los diversos órganos y sistemas.

La clasificación basada en la frecuencia no se consigue fácilmente porque no se dispone de estudios detallados. No obstante, la bibliografía publicada proporciona, para algunas reacciones adversas, datos que permiten realizar un cálculo razonable de la frecuencia, que se resume a continuación.

Descripción de las frecuencias: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Metahemoglobinemia: La aparición de metahemoglobinemia es dependiente de la dosis, siendo una complicación frecuente en la inhalación de NO a concentraciones altas. Una concentración elevada de metahemoglobina producirá hipoxia tisular.

La formación de metahemoglobina $> 5\%$ con concentraciones de óxido nítrico inhalado < 20 ppm es muy rara ($< 1/10.000$).

En la población pediátrica, los recién nacidos presentan una reducción de la actividad de la MetHb reductasa y, por lo tanto, presentan un mayor riesgo de desarrollar metahemoglobinemia.

Hemostasia: Aunque los estudios preclínicos han demostrado que el óxido nítrico inhibe la agregación plaquetaria, los ensayos clínicos han sido contradictorios. En estudios clínicos controlados, no se han encontrado diferencias significativas en lo que respecta a las complicaciones hemorrágicas, entre los grupos testigos y los pacientes tratados con óxido nítrico inhalado.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Ausencia de respuesta: La gama de hiporrespuesta al tratamiento varía entre el 30 y el 45% de los casos.

Formación de NO₂: La reacción entre el NO y el O₂ para formar NO₂ es rápida con concentraciones altas de NO, pero lenta con las concentraciones terapéuticas recomendadas de óxido nítrico inhalado. En animales, las concentraciones elevadas de

NO₂ (> 10 ppm) producen edema pulmonar, hemorragia alveolar, cambios en la actividad del surfactante pulmonar, hiperplasia de las células alveolares, acumulación intrapulmonar de fibrina, neutrófilos y macrófagos, y muerte. Asimismo, la inhalación de NO₂ durante períodos prolongados se ha relacionado con la degeneración de las células intersticiales pulmonares y enfisema moderado.

La inhalación de 2 ppm de NO₂ en los seres humanos aumenta la permeabilidad alveolar y la reactividad de las vías respiratorias.

No se han encontrado aumentos significativos de las concentraciones de NO₂ a dosis terapéuticas bajas (< 20 ppm) de NO inhalado y las pruebas de toxicidad clínica del NO₂ en la mayoría de los estudios clínicos indican que se trata de una complicación muy rara (< 1/10.000). La concentración de NO₂ debe mantenerse siempre lo más baja posible e inferior a 0,5 ppm.

Efecto de rebote: Después de la interrupción súbita del tratamiento con óxido nítrico inhalado, las reacciones de rebote rápidas son muy frecuentes (> 1/10), por ejemplo, intensificación de la vasoconstricción pulmonar e hipoxemia, que precipitan el colapso cardiopulmonar.

La interrupción del tratamiento con óxido nítrico después de su inhalación prolongada se asocia a hipertensión pulmonar transitoria que dura aproximadamente una hora, en todos los pacientes.

Clínicamente, se ha observado que después de 10 a 30 horas de tratamiento con óxido nítrico inhalado la interrupción abrupta del NO producirá síntomas de rebote en aproximadamente el 75% de los pacientes con alteraciones del intercambio del gas pulmonar y los varios grados de reducción de la saturación de oxígeno es la principal consecuencia. En un tercio de los casos se producirá inestabilidad hemodinámica y la disminución de la PaO₂ será mayor cuanto mayor sea la dosis de óxido nítrico. Si se reduce la dosis a 1 ppm antes de interrumpir el tratamiento, cualquier consiguiente disminución de la PaO₂ será menor.

Efectos adversos a largo plazo: A partir de todos los estudios clínicos controlados que se han realizado, no hay pruebas de reacciones adversas del tratamiento con óxido nítrico inhalado que causen rehospitalización, servicios médicos especiales, enfermedad pulmonar o secuelas neurológicas.

Interacciones:

Oxígeno: En presencia de oxígeno, el óxido nítrico se oxida rápidamente, y forma derivados que son tóxicos para el epitelio bronquiolar y la membrana alveolocapilar. El dióxido de nitrógeno (NO₂) es el principal compuesto que se forma y, durante el

tratamiento con óxido nítrico, la concentración de NO_2 debe ser inferior a 0,5 ppm en el intervalo de dosis inferior a 20 ppm de óxido nítrico. Si, en cualquier momento, la concentración de NO_2 es superior a 1 ppm, la dosis de óxido nítrico debe reducirse inmediatamente.

Donantes de NO: Los compuestos donantes de óxido nítrico, incluso el nitroprusiato de sodio y la nitroglicerina, pueden tener un efecto aditivo al de Noxap en lo que respecta al riesgo de presentar metahemoglobinemia. Existe un mayor riesgo de presentar metahemoglobinemia si los fármacos que aumentan la concentración de metahemoglobina se administran junto con óxido nítrico (por ejemplo, alquilnitratos, sulfamidas y prilocaína). En consecuencia, los medicamentos que aumentan la metahemoglobina deben usarse con precaución durante la terapia con óxido nítrico por inhalación.

Se han comunicado efectos sinérgicos con la administración de vasoconstrictores (almitrina, fenilefrina), prostaciclina e inhibidores de la fosfodiesterasa, sin aumentar las reacciones adversas.

El óxido nítrico inhalado se ha usado al mismo tiempo que tolazolina, dopamina, dobutamina, norepinefrina, esteroides y surfactantes, sin que se hayan observado interacciones.

Los ensayos experimentales sugieren que el óxido nítrico y también el dióxido de nitrógeno pueden reaccionar químicamente con el surfactante y sus proteínas, sin consecuencias clínicas demostradas.

Aunque no se han hecho estudios controlados, no se han observado interacciones con alimentos en estudios clínicos en pacientes con administración ambulatoria prolongada.

Dosificación y Grupo Etario:

Tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en los recién nacidos (PPHN):

El óxido nítrico debe recetarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en cuidados intensivos neonatales. La prescripción debe limitarse a aquellas unidades neonatales que hayan recibido capacitación adecuada en el uso de un sistema de administración de óxido nítrico. Noxap sólo debe administrarse según las indicaciones del médico supervisor.

Noxap sólo debe emplearse cuando el apoyo respiratorio sea óptimo. Noxap debe emplearse en los lactantes con aparato respirador que se prevea que requieran apoyo respiratorio durante más de 24 horas.

Para obtener una respuesta óptima de Noxap en la insuficiencia respiratoria hipóxica, se debe obtener un reclutamiento alveolar óptimo mediante el ajuste de la presión y el volumen corriente, el uso de surfactantes, la ventilación de alta frecuencia y la ventilación con presión positiva al final de la exhalación según las necesidades del paciente.

Tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a la cirugía cardíaca:

La prescripción de óxido nítrico debe ser supervisada por un médico con experiencia en anestesia cardiotorácica y cuidados intensivos y está limitada a aquellas unidades cardiotorácicas que hayan recibido capacitación adecuada en el uso de un sistema de administración de óxido nítrico. Noxap sólo debe administrarse bajo la prescripción de un anestesista o de un médico de cuidados intensivos.

Hipertensión pulmonar persistente en los recién nacidos (PPHN):

Recién nacidos de más de 34 semanas de gestación: La dosis máxima recomendada de Noxap es de 20 ppm y no debe sobrepasarse. Tan pronto como sea posible, tras el inicio del tratamiento y en las primeras 4-24 horas, la dosis debe disminuirse gradualmente a 5 ppm o menos, siempre que los parámetros clínicos (de oxigenación y presión arterial pulmonar) estén dentro de los límites deseados, y ajustándose a las necesidades individuales de cada paciente. El tratamiento con NOXAP debe mantenerse hasta que se observe una mejoría en la oxigenación del recién nacido, de manera que la fracción de oxígeno inhalado se reduzca a menos del 60% ($FiO_2 < 0,60$).

El tratamiento con Noxap puede continuarse hasta que la desaturación de oxígeno se resuelva y el paciente esté listo para la retirada gradual del tratamiento. La duración requerida del tratamiento con Noxap varía pero debe ser lo más breve posible, normalmente < 4 días Si no hay respuesta al óxido nítrico inhalado.

Retirada:

Debido al riesgo de un efecto de “rebote”, la administración de Noxap no debe interrumpirse súbitamente. El tratamiento con Noxap sólo debe detenerse una vez que los parámetros clínicos objetivo se hayan estabilizado dentro de unos límites satisfactorios o, en los casos de insuficiencia respiratoria hipóxica, cuando la respiración

asistida requerida (FiO₂ y PEEP) se reduzca considerablemente o después de 96 horas de tratamiento.

Una vez que se decide interrumpir el tratamiento con Noxap, la concentración de óxido nítrico inhalado debe disminuirse a 1 ppm, durante un período de 30 minutos a una hora.

En los casos de insuficiencia respiratoria hipóxica, si la oxigenación es estable durante la administración de Noxap a 1 ppm, la FiO₂ se debe aumentar entre un 10 y un 20% y el tratamiento con Noxap se puede interrumpir. Se debe vigilar atentamente la presencia de signos de hipoxemia en el paciente y si la oxigenación disminuye > 20%, el tratamiento con Noxap debe reanudarse a 5 ppm y posteriormente interrumpirse solo al cabo de 12 a 24 horas de tratamiento y después de evaluar el nivel de oxigenación. Si no se cumplen los criterios de interrupción del tratamiento con Noxap al cabo de 4 días de tratamiento, se debe someter al recién nacido a una amplia evaluación diagnóstica a fin de buscar posibles enfermedades concomitantes.

Hipertensión pulmonar asociada a la cirugía cardíaca:

El tratamiento con Noxap sólo debe utilizarse cuando se haya optimizado el apoyo respiratorio conservador. En ensayos clínicos se ha administrado óxido nítrico inhalado junto con otros regímenes de tratamiento estándar en el contexto perioperatorio, incluyendo medicamentos inotrópicos y vasoactivos. El tratamiento con Noxap debe ir acompañado de una estricta monitorización de la hemodinámica y de la oxigenación. La dosis debe adecuarse al estado clínico del paciente (gravedad de la hipertensión arterial pulmonar) y al grupo de edad (neonato, niño o adulto). La dosis inicial recomendada es de 20 ppm. La dosis se debe ajustar a la dosis mínima eficaz y, solo en casos excepcionales, se puede aumentar por encima de los 20 ppm hasta un máximo de 40 ppm.

Los efectos del óxido nítrico inhalado son rápidos, ya que se observa una disminución de la presión arterial pulmonar y una mejora de la oxigenación en un plazo de 5 a 20 minutos. En caso de que la respuesta sea insuficiente, la dosis se puede ajustar al cabo de 10 minutos como mínimo. Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento si al cabo de 30 minutos del tratamiento inicial no se observan efectos beneficiosos en los objetivos de los parámetros hemodinámicos y de oxigenación.

El tratamiento se puede iniciar en cualquier momento durante el período perioperatorio a fin de mejorar la hemodinámica y la oxigenación pulmonares. En los ensayos clínicos, el tratamiento a menudo se inició antes de la retirada de la derivación cardiopulmonar.

El tratamiento con óxido nítrico inhalado se ha administrado durante períodos de hasta 7 días en el contexto perioperatorio, pero lo más frecuente es que se administre durante 24-48 horas.

Debido a la posible formación de concentraciones tóxicas de NO₂ durante la administración del NO inhalado, se debe controlar constantemente la concentración de NO₂ en la mezcla de gas inhalado.

La duración del tratamiento con Noxap dependerá de la patología y de la respuesta al NO inhalado del paciente. Se debe intentar retirar el tratamiento con Noxap a intervalos hasta que la hemodinámica pulmonar sea estable.

Retirada:

Se deben hacer intentos de retirar al paciente del tratamiento con NOXAP tan pronto como la hemodinámica se haya estabilizado, así como de reducir el apoyo inotrópico y con respirador. La retirada del tratamiento con óxido nítrico inhalado debe ser gradual: se debe reducir a 1 ppm durante 30 minutos mientras se observa detenidamente la hemodinámica sistémica y central antes de interrumpir el tratamiento. Se debe intentar una retirada gradual del paciente del tratamiento cada 12 horas como mínimo si la hemodinámica y la oxigenación del paciente son estables con una baja dosis de Noxap. Si el tratamiento con óxido nítrico inhalado se retira demasiado rápido, existe el riesgo de un aumento del rebote en la presión arterial pulmonar con una posterior inestabilidad circulatoria.

Información adicional en poblaciones especiales:

No hay disponible ninguna información relevante acerca de la recomendación de ajustar la posología en poblaciones de pacientes especiales, como por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal o hepática o pacientes geriátricos. Por lo tanto, en estas poblaciones se recomienda precaución a la hora de considerar el tratamiento con Noxap.

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

Acta No. 02 de 2015

Página 222 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
-Inserto versión Abril 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: Óxido nítrico 200 ppm (mol/mol)

Forma farmacéutica: Gas para Inhalación (Gas Medicinal)

Presentaciones: Cilindros de acero y/o aluminio en presentaciones por 5 L, 10 L, 20 L y 40 L.

Indicaciones:

1) Tratamiento de neonatos a término y próximos a término (más de 34 semanas de gestación), que presentan falla respiratoria hipóxica asociada con Hipertensión Pulmonar comprobada clínicamente o con ecocardiografía, con el fin de disminuir la necesidad de disminuir la Oxigenación por medio de la membrana extracorpórea.

2) Alternativo en el tratamiento de la Hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca en adultos, recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17 años para reducir selectivamente la hipertensión arterial pulmonar y mejorar la función del ventrículo derecho y la oxigenación.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. El manejo y dosificación son exclusivos del especialista.

No debe usarse para el tratamiento de neonatos de los que se sepan que dependen de una derivación (shunt) sanguíneo derecho izquierdo.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones para evitar exposiciones durante el tratamiento con Noxap inhalado:

- Deben seguirse los procedimientos normalizados de trabajo al preparar y usar Noxap.
 - Deben instalarse sistemas de atrapamiento en los respiradores para capturar la respiración espirada del paciente.
 - Deben tomarse muestras de aire al capacitar a los terapeutas sobre el uso del tratamiento con NO.
 - Pueden suministrarse dispositivos portátiles y personales de alarma, que advierten al personal si la concentración ambiental de NO o NO₂ aumenta por encima de los límites de salud ocupacional.
- Precauciones para evitar el vaciado accidental de un envase y otras medidas.

Una fuga espontánea de óxido nítrico de un envase es muy infrecuente debido a los controles exhaustivos en las zonas de llenado. Puede producirse la liberación accidental si el envase sufre una caída fuerte, de tal manera que la válvula se daña y se produce una fuga. Esto sería un caso excepcional, porque las balas de gas y las válvulas deben cumplir la protección y las pruebas de las válvulas de envases EN 962.

Para evitar este problema:

- El personal del hospital debe siempre mantener seguro el envase en posición vertical y asegurarse de que esté firmemente sujeto a fin de evitar que se caiga o se golpee.
- Los envases deben manipularse con cuidado, asegurándose de que no se sacudan ni caigan abruptamente.
- Los envases deben moverse sólo con ayuda de vehículos del tipo y tamaño adecuados, y el equipo destinado a dicho fin.
- En caso de producirse una liberación accidental, las fugas de NO gaseoso pueden detectarse por un color naranja-marrón característico y un olor dulce y metálico penetrante. Las medidas recomendadas consisten en evacuar la sala y abrir las ventanas al exterior.
- En los armarios u otros depósitos, debe instalarse un ventilador dirigido hacia el exterior, a fin de mantener una presión negativa en la zona de almacenamiento de los envases.
- Podría ser de utilidad la instalación de un sistema de monitorización de NO y N₂ para la monitorización continua de estos gases en las zonas de almacenamiento de envases de NO, a fin de alertar a los trabajadores en caso de liberación accidental. (El gas nitrógeno podría desplazar al aire ambiental y disminuir la concentración de oxígeno en el ambiente.)

Capacitación antes de la administración del producto.

Las unidades y equipos profesionales especializados deben recibir una capacitación adecuada en los procedimientos normalizados de trabajo, acerca del uso del sistema de administración de óxido nítrico antes de su administración.

Los elementos fundamentales que deben incluirse en la capacitación del personal del hospital son los siguientes:

- Conocimiento del método correcto de establecimiento de la configuración y las conexiones entre el envase de Noxap, el equipo de administración y el equipo de respiración asistida del paciente.
- Aspectos operativos:
 - Debe consultarse la lista de verificación antes de su uso (una serie de pasos que deben seguirse inmediatamente antes de iniciar el tratamiento en cada paciente, a fin de garantizar que el sistema funcione correctamente y que el NO₂ se haya purgado del sistema).
 - Configuración del aparato para la administración de la concentración de óxido nítrico.
 - Configuración de los límites máximo y mínimo del aviso en el equipo de monitorización de NO, NO₂ y O₂.
 - Uso del manual de administración de reserva manual.
 - Procedimientos correctos para cambiar la bala de gas y purgar el sistema.
 - Alarmas de descomposición.
 - Calibración del equipo de monitorización de NO, NO₂ y O₂.
 - Procedimientos de comprobación mensual del sistema.

Evaluación de la respuesta al tratamiento:

En los recién nacidos a partir de las 34 semanas de gestación, con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencias clínicas o ecocardiográficas de hipertensión pulmonar, una proporción de pacientes que reciben tratamiento con no por inhalación no responde al tratamiento.

El rango de pacientes que no responden al tratamiento varía entre el 30 y el 45%, dependiendo de los valores clínicos preestablecidos para la respuesta favorable. Los indicadores convencionales de respuesta son un aumento del 20% del índice de oxigenación o una disminución del 20% de la presión de la arteria pulmonar. Se ha notificado una respuesta más baja de la oxigenación en los recién nacidos

con síndrome de aspiración de meconio. Además, no se ha demostrado en ensayos clínicos la eficacia del uso de no inhalado en los pacientes con hernia diafragmática congénita.

Si la respuesta clínica no se considera adecuada después de cuatro a seis horas de administración de Noxap, se estudiarán las siguientes posibilidades:

– Si el estado del paciente sigue deteriorándose o si no hay mejoría, se planteará el empleo de un sistema de rescate, como la oxigenación por membrana extracorporal, si es posible y está indicado, a partir de los criterios definidos y preestablecidos. Un índice de oxigenación persistentemente elevado (> 20) o un gradiente alveoloarterial de oxígeno ($AaO_2 > 600$) elevado después de cuatro horas de tratamiento con NO indican la necesidad urgente de iniciar la oxigenación por membrana extracorporal. En una situación de ausencia de respuesta a la administración de NOXAP, el tratamiento debe suspenderse; sin embargo, no debe interrumpirse abruptamente, ya que ello puede provocar un aumento de la presión de la arteria pulmonar (PAP), un deterioro de la oxigenación sanguínea (PaO_2) o ambas cosas. Ambas situaciones también pueden producirse en los recién nacidos que no muestran una respuesta obvia al tratamiento con Noxap. La retirada gradual del óxido nítrico inhalado debe realizarse con precaución.

– En el caso de los pacientes que se derivan a otro hospital, debe garantizarse el suministro de óxido nítrico durante el desplazamiento del paciente, a fin de evitar cualquier deterioro de su estado de salud debido a una interrupción repentina del tratamiento con Noxap.

Vigilancia de la función ventricular:

En lo que respecta a la comunicación interventricular o interauricular, la inhalación de NOXAP causa un aumento de la irrigación sanguínea en el cortocircuito izquierda-derecha, debido al efecto vasodilatador del óxido nítrico en el pulmón.

El aumento de la irrigación sanguínea pulmonar en los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo puede causar insuficiencia cardíaca y la formación de edema pulmonar. En este caso, es importante la vigilancia meticulosa del gasto cardíaco, la presión de la aurícula izquierda o la presión de enclavamiento capilar pulmonar. Por lo tanto, se recomienda que, antes de la administración de óxido

nítrico, se realice un cateterismo de la arteria pulmonar o una exploración ecocardiográfica de las características hemodinámicas centrales.

Vigilancia de la hemostasia:

Las pruebas realizadas en animales han demostrado que el no puede interactuar con la hemostasia, provocando un aumento del tiempo de sangría. Los datos en humanos adultos son contradictorios, y no ha habido ningún aumento de las complicaciones hemorrágicas significativas observadas en ensayos aleatorizados y controlados en recién nacidos.

Se recomienda la vigilancia del tiempo de sangría durante la administración de Noxap, durante un período superior a 24 horas, en los pacientes que sufren anomalías numéricas o funcionales de las plaquetas, una deficiencia de los factores de coagulación o en los que reciben tratamiento anticoagulante.

Reacciones adversas:

Se han clasificado las reacciones adversas conocidas según los diversos órganos y sistemas.

La clasificación basada en la frecuencia no se consigue fácilmente porque no se dispone de estudios detallados. No obstante, la bibliografía publicada proporciona, para algunas reacciones adversas, datos que permiten realizar un cálculo razonable de la frecuencia, que se resume a continuación.

Descripción de las frecuencias: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Metahemoglobinemia: La aparición de metahemoglobinemia es dependiente de la dosis, siendo una complicación frecuente en la inhalación de NO a

concentraciones altas. Una concentración elevada de metahemoglobina producirá hipoxia tisular.

La formación de metahemoglobina $> 5\%$ con concentraciones de óxido nítrico inhalado < 20 ppm es muy rara ($< 1/10.000$).

En la población pediátrica, los recién nacidos presentan una reducción de la actividad de la MetHb reductasa y, por lo tanto, presentan un mayor riesgo de desarrollar metahemoglobinemia.

Hemostasia: Aunque los estudios preclínicos han demostrado que el óxido nítrico inhibe la agregación plaquetaria, los ensayos clínicos han sido contradictorios. En estudios clínicos controlados, no se han encontrado diferencias significativas en lo que respecta a las complicaciones hemorrágicas, entre los grupos testigos y los pacientes tratados con óxido nítrico inhalado.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Ausencia de respuesta: La gama de hiporrespuesta al tratamiento varía entre el 30 y el 45% de los casos.

Formación de NO_2 : La reacción entre el NO y el O_2 para formar NO_2 es rápida con concentraciones altas de NO, pero lenta con las concentraciones terapéuticas recomendadas de óxido nítrico inhalado. En animales, las concentraciones elevadas de NO_2 (> 10 ppm) producen edema pulmonar, hemorragia alveolar, cambios en la actividad del surfactante pulmonar, hiperplasia de las células alveolares, acumulación intrapulmonar de fibrina, neutrófilos y macrófagos, y muerte. Asimismo, la inhalación de NO_2 durante períodos prolongados se ha relacionado con la degeneración de las células intersticiales pulmonares y enfisema moderado.

La inhalación de 2 ppm de NO_2 en los seres humanos aumenta la permeabilidad alveolar y la reactividad de las vías respiratorias.

No se han encontrado aumentos significativos de las concentraciones de NO_2 a dosis terapéuticas bajas (< 20 ppm) de NO inhalado y las pruebas de toxicidad clínica del NO_2 en la mayoría de los estudios clínicos indican que se trata de una complicación muy rara ($< 1/10.000$). La concentración de NO_2 debe mantenerse siempre lo más baja posible e inferior a 0,5 ppm.

Efecto de rebote: Después de la interrupción súbita del tratamiento con óxido nítrico inhalado, las reacciones de rebote rápidas son muy frecuentes ($> 1/10$), por

ejemplo, intensificación de la vasoconstricción pulmonar e hipoxemia, que precipitan el colapso cardiopulmonar.

La interrupción del tratamiento con óxido nítrico después de su inhalación prolongada se asocia a hipertensión pulmonar transitoria que dura aproximadamente una hora, en todos los pacientes.

Clínicamente, se ha observado que después de 10 a 30 horas de tratamiento con óxido nítrico inhalado la interrupción abrupta del NO producirá síntomas de rebote en aproximadamente el 75% de los pacientes con alteraciones del intercambio del gas pulmonar y los varios grados de reducción de la saturación de oxígeno es la principal consecuencia. En un tercio de los casos se producirá inestabilidad hemodinámica y la disminución de la PaO_2 será mayor cuanto mayor sea la dosis de óxido nítrico. Si se reduce la dosis a 1 ppm antes de interrumpir el tratamiento, cualquier consiguiente disminución de la PaO_2 será menor.

Efectos adversos a largo plazo: A partir de todos los estudios clínicos controlados que se han realizado, no hay pruebas de reacciones adversas del tratamiento con óxido nítrico inhalado que causen rehospitalización, servicios médicos especiales, enfermedad pulmonar o secuelas neurológicas.

Interacciones:

Oxígeno: En presencia de oxígeno, el óxido nítrico se oxida rápidamente, y forma derivados que son tóxicos para el epitelio bronquiolar y la membrana alveolocapilar. El dióxido de nitrógeno (NO_2) es el principal compuesto que se forma y, durante el tratamiento con óxido nítrico, la concentración de NO_2 debe ser inferior a 0,5 ppm en el intervalo de dosis inferior a 20 ppm de óxido nítrico. Si, en cualquier momento, la concentración de NO_2 es superior a 1 ppm, la dosis de óxido nítrico debe reducirse inmediatamente.

Donantes de NO: Los compuestos donantes de óxido nítrico, incluso el nitroprusiato de sodio y la nitroglicerina, pueden tener un efecto aditivo al de Noxap en lo que respecta al riesgo de presentar metahemoglobinemia. Existe un mayor riesgo de presentar metahemoglobinemia si los fármacos que aumentan la concentración de metahemoglobina se administran junto con óxido nítrico (por ejemplo, alquilnitratos, sulfamidas y prilocaína). En consecuencia, los medicamentos que aumentan la metahemoglobina deben usarse con precaución durante la terapia con óxido nítrico por inhalación.

Se han comunicado efectos sinérgicos con la administración de vasoconstrictores (almitrina, fenilefrina), prostaciclina e inhibidores de la fosfodiesterasa, sin aumentar las reacciones adversas.

El óxido nítrico inhalado se ha usado al mismo tiempo que tolazolina, dopamina, dobutamina, norepinefrina, esteroides y surfactantes, sin que se hayan observado interacciones.

Los ensayos experimentales sugieren que el óxido nítrico y también el dióxido de nitrógeno pueden reaccionar químicamente con el surfactante y sus proteínas, sin consecuencias clínicas demostradas.

Aunque no se han hecho estudios controlados, no se han observado interacciones con alimentos en estudios clínicos en pacientes con administración ambulatoria prolongada.

Dosificación y Grupo Etario:

Tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en los recién nacidos (PPHN):

El óxido nítrico debe recetarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en cuidados intensivos neonatales. La prescripción debe limitarse a aquellas unidades neonatales que hayan recibido capacitación adecuada en el uso de un sistema de administración de óxido nítrico. Noxap sólo debe administrarse según las indicaciones del médico supervisor.

Noxap sólo debe emplearse cuando el apoyo respiratorio sea óptimo. Noxap debe emplearse en los lactantes con aparato respirador que se prevea que requieran apoyo respiratorio durante más de 24 horas.

Para obtener una respuesta óptima de Noxap en la insuficiencia respiratoria hipóxica, se debe obtener un reclutamiento alveolar óptimo mediante el ajuste de la presión y el volumen corriente, el uso de surfactantes, la ventilación de alta frecuencia y la ventilación con presión positiva al final de la exhalación según las necesidades del paciente.

Tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a la cirugía cardíaca:

La prescripción de óxido nítrico debe ser supervisada por un médico con experiencia en anestesia cardiotorácica y cuidados intensivos y está limitada a aquellas unidades cardiotorácicas que hayan recibido capacitación adecuada en el uso de un sistema de administración de óxido nítrico. Noxap sólo debe administrarse bajo la prescripción de un anestesista o de un médico de cuidados intensivos.

Hipertensión pulmonar persistente en los recién nacidos (PPHN):

Recién nacidos de más de 34 semanas de gestación: La dosis máxima recomendada de Noxap es de 20 ppm y no debe sobrepasarse. Tan pronto como sea posible, tras el inicio del tratamiento y en las primeras 4-24 horas, la dosis debe disminuirse gradualmente a 5 ppm o menos, siempre que los parámetros clínicos (de oxigenación y presión arterial pulmonar) estén dentro de los límites deseados, y ajustándose a las necesidades individuales de cada paciente. El tratamiento con NOXAP debe mantenerse hasta que se observe una mejoría en la oxigenación del recién nacido, de manera que la fracción de oxígeno inhalado se reduzca a menos del 60% ($FiO_2 < 0,60$).

El tratamiento con Noxap puede continuarse hasta que la desaturación de oxígeno se resuelva y el paciente esté listo para la retirada gradual del tratamiento. La duración requerida del tratamiento con Noxap varía pero debe ser lo más breve posible, normalmente < 4 días Si no hay respuesta al óxido nítrico inhalado.

Retirada:

Debido al riesgo de un efecto de “rebote”, la administración de Noxap no debe interrumpirse súbitamente. El tratamiento con Noxap sólo debe detenerse una vez que los parámetros clínicos objetivo se hayan estabilizado dentro de unos límites satisfactorios o, en los casos de insuficiencia respiratoria hipóxica, cuando la respiración asistida requerida (FiO_2 y PEEP) se reduzca considerablemente o después de 96 horas de tratamiento.

Una vez que se decide interrumpir el tratamiento con Noxap, la concentración de óxido nítrico inhalado debe disminuirse a 1 ppm, durante un período de 30 minutos a una hora.

En los casos de insuficiencia respiratoria hipóxica, si la oxigenación es estable durante la administración de Noxap a 1 ppm, la FiO_2 se debe aumentar entre un

10 y un 20% y el tratamiento con Noxap se puede interrumpir. Se debe vigilar atentamente la presencia de signos de hipoxemia en el paciente y si la oxigenación disminuye > 20%, el tratamiento con Noxap debe reanudarse a 5 ppm y posteriormente interrumpirse solo al cabo de 12 a 24 horas de tratamiento y después de evaluar el nivel de oxigenación. Si no se cumplen los criterios de interrupción del tratamiento con Noxap al cabo de 4 días de tratamiento, se debe someter al recién nacido a una amplia evaluación diagnóstica a fin de buscar posibles enfermedades concomitantes.

Hipertensión pulmonar asociada a la cirugía cardíaca:

El tratamiento con Noxap sólo debe utilizarse cuando se haya optimizado el apoyo respiratorio conservador. En ensayos clínicos se ha administrado óxido nítrico inhalado junto con otros regímenes de tratamiento estándar en el contexto perioperatorio, incluyendo medicamentos inotrópicos y vasoactivos. El tratamiento con Noxap debe ir acompañado de una estricta monitorización de la hemodinámica y de la oxigenación. La dosis debe adecuarse al estado clínico del paciente (gravedad de la hipertensión arterial pulmonar) y al grupo de edad (neonato, niño o adulto). La dosis inicial recomendada es de 20 ppm. La dosis se debe ajustar a la dosis mínima eficaz y, solo en casos excepcionales, se puede aumentar por encima de los 20 ppm hasta un máximo de 40 ppm.

Los efectos del óxido nítrico inhalado son rápidos, ya que se observa una disminución de la presión arterial pulmonar y una mejora de la oxigenación en un plazo de 5 a 20 minutos. En caso de que la respuesta sea insuficiente, la dosis se puede ajustar al cabo de 10 minutos como mínimo. Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento si al cabo de 30 minutos del tratamiento inicial no se observan efectos beneficiosos en los objetivos de los parámetros hemodinámicos y de oxigenación.

El tratamiento se puede iniciar en cualquier momento durante el período perioperatorio a fin de mejorar la hemodinámica y la oxigenación pulmonares. En los ensayos clínicos, el tratamiento a menudo se inició antes de la retirada de la derivación cardiopulmonar. El tratamiento con óxido nítrico inhalado se ha administrado durante períodos de hasta 7 días en el contexto perioperatorio, pero lo más frecuente es que se administre durante 24-48 horas.

Debido a la posible formación de concentraciones tóxicas de NO₂ durante la administración del NO inhalado, se debe controlar constantemente la concentración de NO₂ en la mezcla de gas inhalado.

La duración del tratamiento con Noxap dependerá de la patología y de la respuesta al NO inhalado del paciente. Se debe intentar retirar el tratamiento con Noxap a intervalos hasta que la hemodinámica pulmonar sea estable.

Retirada:

Se deben hacer intentos de retirar al paciente del tratamiento con NOXAP tan pronto como la hemodinámica se haya estabilizado, así como de reducir el apoyo inotrópico y con respirador. La retirada del tratamiento con óxido nítrico inhalado debe ser gradual: se debe reducir a 1 ppm durante 30 minutos mientras se observa detenidamente la hemodinámica sistémica y central antes de interrumpir el tratamiento. Se debe intentar una retirada gradual del paciente del tratamiento cada 12 horas como mínimo si la hemodinámica y la oxigenación del paciente son estables con una baja dosis de Noxap. Si el tratamiento con óxido nítrico inhalado se retira demasiado rápido, existe el riesgo de un aumento del rebote en la presión arterial pulmonar con una posterior inestabilidad circulatoria.

Información adicional en poblaciones especiales:

No hay disponible ninguna información relevante acerca de la recomendación de ajustar la posología en poblaciones de pacientes especiales, como por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal o hepática o pacientes geriátricos. Por lo tanto, en estas poblaciones se recomienda precaución a la hora de considerar el tratamiento con Noxap.

Vía de Administración: Inhalación

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.9.0.0.N50

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión Abril 2014, para el producto de la referencia.

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

3.1.6.6. PROGERING® ANILLO VAGINAL

Expediente : 20085562
Radicado : 2014152537
Fecha : 2014/11/21
Interesado : ABL Pharma Colombia_
Fabricante : Laboratorios Andromaco S.A.

Composición:

Cada anillo vaginal de liberación prolongada contiene progesterona 2,074 g (10 mg/día)

Forma farmacéutica: Anillo vaginal de liberación prolongada

Indicaciones: Anticoncepción durante la lactancia.

Contraindicaciones: La progesterona es una hormona natural para la que no se conocen contraindicaciones en las dosis entregadas por el anillo (aproximadamente la mitad o un tercio de lo que se encuentra en una fase lútea normal). Sin embargo, la hipersensibilidad a alguno de los componentes del vehículo se considera contraindicación como también la presencia de una infección del tracto genital de la mujer (endometritis post-parto o aborto infectado), hasta que la infección se haya tratado efectivamente.

Antecedentes de embarazo ectópico o presencia de algún factor predisponente de ello, antecedentes de enfermedad sexual, involución incompleta del útero después del parto, presencia de dispositivos intrauterinos (DIU), antecedentes de cirugía pélvica, anormalidades uterinas y en presencia de susceptibilidad a infecciones por enfermedades crónicas que requieren tratamiento crónico (por ejemplo corticoides). Pacientes con historia de cáncer de mama, trombosis venosa activa profunda, edema pulmonar o antecedentes conocidos de esto, enfermedades arteriales tromboembólicas activas (infarto al miocardio), sospecha de embarazo, daño o enfermedad al hígado también son contraindicaciones para el uso de Progering®

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

Acta No. 02 de 2015

Página 234 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En caso de dispareunia, actinomicosis genital, malignidades endometrial o cervical o infecciones urinarias a repetición, el especialista debe evaluar si el uso del anillo representa un riesgo adicional para cada paciente.

Si se producen infecciones vaginales durante el uso deben tratarse y el profesional a cargo debe decidir si el anillo debe extraerse. Si esto se hace, se puede reiniciar el uso de un nuevo anillo al término del tratamiento.

Se recomienda instruir a las mujeres que usan el anillo de consultar inmediatamente en casos de dolor, descarga maloliente y/o lesiones genitales.

Advertencias:

Los anillos se administran a contar del día 30-90 del post-parto, según la necesidad que tenga la mujer de comenzar con un método anticonceptivo, y deben ser reemplazados a intervalos de 90 ± 10 días.

Reacciones adversas:

Algunas mujeres presentan infecciones vaginales durante su uso. No se han descrito reacciones sistémicas adversas.

Interacciones:

Ninguna conocida.

Dosificación y Grupo Etario:

Debe colocarse un anillo a contar del día 30-90 del parto, debiendo ser reemplazado a intervalos de 90 ± 10 días. El anillo libera un promedio de 10 mg/día de progesterona.

Vía de Administración: Vaginal

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 2.0 de 2014
- Información para prescribir versión 2.0

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

3.1.6.7. FACTANE® 200UI/mL

Expediente : 20083795
Radicado : 2014134321
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Lfb Biomedicaments

Composición: Cada 1mL de Solución reconstituida contiene Factor VIII humano de coagulación 200 UI

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable

Presentaciones:

Factane 1000 UI/5mL
Factane 2000 UI/10mL

Indicaciones:

El factor VIII humano de coagulación está indicado para el tratamiento y la prevención de episodios hemorrágicos y durante la cirugía en la deficiencia del factor VIII (hemofilia A), tanto en pacientes tratados como en pacientes no tratados previamente y que no presenten inhibidores frente al factor VIII.

Puede continuarse el tratamiento en pacientes que hayan desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) en niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (BU) si se sigue obteniendo una respuesta clínica y los niveles de factor VIII circulante aumentan.

El factor VIII humano de coagulación está indicado en el tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica.

Factane no contiene cantidades eficaces de factor de von Willebrand y, por lo tanto, no está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes del preparado.

Precauciones y Advertencias:

La terapia de sustitución con factor VIII humano de coagulación con el fin de tratar la hemofilia A en pacientes sin y especialmente con inhibidores del factor VIII debe ser gestionada o supervisada por un especialista en hemofilia.

Como todo medicamento que contiene proteínas y que se administra por vía intravenosa, Factane puede provocar reacciones alérgicas.

Debe informarse a los enfermos acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad como edema, urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

Si se presentan estos síntomas, debe interrumpirse inmediatamente la administración. En caso de choque anafiláctico, deberá instaurarse un tratamiento sintomático del estado de choque.

Las fórmulas indicadas anteriormente para el cálculo de la posología sirven para obtener una estimación de la dosis necesaria. Sin embargo, se recomienda encarecidamente realizar periódicamente los análisis de laboratorio adecuados para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles plasmáticos de factor VIII deseados.

Principalmente en el caso de intervenciones de cirugía mayor, se debe monitorizar la terapia de sustitución con precisión mediante pruebas de coagulación.

Si no se obtiene una respuesta clínica o si no se alcanzan los niveles esperados de factor VIII después de tratamientos repetidos con una dosis aparentemente adecuada de factor VIII humano de coagulación, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos que neutralizan el factor VIII). A continuación, se debe comprobar la presencia de inhibidores en el plasma y cuantificar los niveles de inhibidores en unidades internacionales mediante pruebas de laboratorio adecuadas, en particular en pacientes no tratados previamente, denominados PUP (del inglés previously untreated patients).

Al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no puede descartarse por completo la aparición de enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a agentes patógenos de naturaleza aún desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce mediante:

- La selección estricta de los donantes mediante una entrevista médica y el cribado de cada donación, sobre todo para la detección de los tres virus patogénicos principales: VIH, VHB y VHC.
- El análisis de las mezclas de plasma para detectar material genómico del virus de la hepatitis C.
- El uso de procedimientos de eliminación o inactivación vírica durante el proceso de producción previamente validados a través de virus modelo y considerados eficaces frente a VIH, VHB, VHC, parvovirus B19 y VHA.

Sin embargo, los procedimientos de eliminación o inactivación vírica pueden tener un valor limitado frente a ciertos virus especialmente resistentes, como el parvovirus B19.

Se recomienda vacunar adecuadamente (hepatitis A y hepatitis B) a los pacientes tratados con factores de coagulación.

Reacciones adversas:

La formación de inhibidores del factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A que puede dar lugar a una ausencia de respuesta clínica.

Durante los estudios de seguridad a largo plazo realizados en 13 pacientes con hemofilia grave tratados anteriormente (PTP), y con un seguimiento máximo de 3 meses, no se observó ningún caso de aparición de inhibidores con Factane 200 UI/ml. Sin embargo, los datos son limitados debido al bajo número de días de exposición y a la ausencia de ensayos en pacientes sin tratamiento previo (PUP).

Durante los ensayos clínicos con factor VIII humano de coagulación de LFB (versión no nano filtrada) realizados en 104 pacientes no tratados previamente que presentaban niveles de FVIII: C < 1%, 15 pacientes desarrollaron inhibidores (14,4%), de los cuales 5 lo hicieron con niveles superiores a 5 BU.

No aparecieron inhibidores en 32 pacientes con hemofilia grave previamente tratados durante por lo menos seis meses en el curso de ensayos clínicos realizados con FACTANE 100 UI/ml.

Acta No. 02 de 2015

Página 238 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Después de la comercialización de Factane 100 UI/ml (Tener en cuenta que se están refiriendo a una concentración diferente, se ha notificado la aparición de inhibidores del factor VIII. Estos inhibidores se han observado tanto en pacientes no tratados previamente (PUP) con Factane 100 UI/ml (Tener en cuenta que se están refiriendo a una concentración diferente) como en pacientes previamente tratados (PTP).

El estado de los pacientes tratados con factor VIII humano de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente desde el punto de vista clínico y biológico para detectar el desarrollo de anticuerpos inhibidores.

Raramente, se han observado reacciones alérgicas que, en algunos casos, pueden progresar a una reacción anafiláctica grave, incluso a un choque.

Las reacciones adversas notificadas durante el ensayo clínico consideradas, por lo menos, como posiblemente relacionadas con Factane 200 UI/mL se indican a continuación según el sistema clasificación de órganos y la frecuencia (porcentaje de pacientes que presentaron la reacción adversa).

La frecuencia de las reacciones adversas se definió según los siguientes criterios: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$) y muy rara ($< 1/10\,000$), desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: Disgeusia*

*Reacción observada en uno de los 13 pacientes tratados durante el estudio de seguridad a largo plazo realizado en 13 pacientes con hemofilia grave anteriormente tratados y con un seguimiento máximo de 3 meses.

También se observaron las siguientes reacciones adversas con Factane 100 UI/ml:

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia desconocida: Hipersensibilidad, choque anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia desconocida: Agitación.

Trastornos del sistema nervioso:

Acta No. 02 de 2015

Página 239 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Frecuencia desconocida: Cefaleas, somnolencia, parestesias.

Trastornos cardíacos:

Frecuencia desconocida: Taquicardia.

Trastornos vasculares:

Frecuencia desconocida: Hipotensión, sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia desconocida: Disnea, sibilancias.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia desconocida: Náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia desconocida: Prurito, eritema, urticaria, angioedema.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia desconocida: opresión en el pecho, edema localizado, edema generalizado, dolor en el sitio de inyección, escalofríos, astenia.

Investigaciones:

Frecuencia desconocida: Aumento de temperatura.

Notificación de presuntas reacciones adversas:

La notificación de las presuntas reacciones adversas después de la autorización de comercialización del medicamento es importante porque permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud notifican cualquier reacción adversa sospechosa a través del sistema nacional de notificación.

Interacciones: Actualmente no se conocen interacciones entre los productos de factor VIII humano de coagulación y otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

- Tratamiento y prevención de episodios hemorrágicos y uso durante la cirugía:

Como norma general, la administración de una UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta los niveles de factor VIII en plasma en un 2% aproximadamente. Se pueden utilizar las fórmulas siguientes para determinar la dosis necesaria para obtener una

respuesta dada (I) o la respuesta esperada después de administrar una dosis en particular (II):

I. Unidades necesarias (UI) = Peso corporal (kg) x aumento deseado de los niveles de factor VIII (% del normal) x 0,5

II. Aumento esperado de los niveles de factor VIII (% del normal) = $\frac{2 \times \text{N}^{\circ} \text{ de UI administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$

Las dosis y la duración de la terapia de sustitución deben adaptarse a las necesidades individuales del paciente (peso, gravedad de la alteración hemostática, sitio y gravedad del episodio hemorrágico, niveles de factor VIII deseados y presencia de inhibidores). La tabla siguiente ofrece una indicación de los niveles plasmáticos de factor VIII mínimos necesarios. En caso de producirse uno de los distintos episodios hemorrágicos descritos, la actividad del factor VIII no debe disminuir en una medida tal que el valor sea inferior a los niveles de actividad plasmática mostrados (como % del normal) durante el período indicado.

El factor VIII humano de coagulación también puede utilizarse en la profilaxis del sangrado, en dosis adaptadas a cada paciente. Dosis de entre 15 y 30 UI por kg de peso corporal, administradas cada 2 o 3 días, han reducido con éxito el número de episodios hemorrágicos.

La eficacia y la seguridad clínicas del factor VIII humano de coagulación de LFB (versión no nano filtrada) han sido demostradas para el tratamiento y la prevención de hemorragias y durante la cirugía en niños menores de 6 años de edad, en un ensayo retrospectivo realizado en 103 niños no tratados previamente y con niveles de FVIII:C < 1%.

Episodio hemorrágico o procedimiento quirúrgico	Nivel plasmático de factor VIII necesario *	Frecuencia de las inyecciones y período durante el cual se deben mantener los niveles plasmáticos terapéuticos
Episodio hemorrágico leve: Hematoma, hemartrosis, epistaxis.	15 - 30%	Por lo menos una inyección, según la gravedad del episodio hemorrágico.

Episodio hemorrágico grave: hemorragia muscular, herida leve en la cabeza, Hemorragia en la cavidad oral. Procedimiento quirúrgico moderadamente grave Incluida la extracción dental.	30 - 50%	2 - 4 días o hasta completar la curación.
Hemorragia potencialmente mortal: Hemorragia gastrointestinal, abdominal, cerebral o torácica, heridas en la cabeza y fracturas de cráneo. Procedimiento de cirugía mayor	50 - 100%	Durante 7 días; después, el tratamiento debe continuarse por lo menos de 4 a 7 días más para mantener los niveles de factor VIII entre el 30 y el 50%.

Importante:

La dosis y la frecuencia de las inyecciones de factor VIII humano de coagulación que se vayan a administrar se deben adaptar siempre a cada caso individual, en función de la eficacia clínica observada y de los niveles de factor VIII circulante obtenidos.

Los pacientes sometidos a terapia de sustitución para hemofilia A sin y, sobre todo, con inhibidores del factor VIII deben ser monitorizados con regularidad, en particular en cuanto se refiere al desarrollo de dichos inhibidores. Si no se obtienen los niveles deseados de actividad plasmática del factor VIII, o si no se consigue controlar el sangrado administrando una dosis calculada con la fórmula indicada anteriormente, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII. En estos casos se deben reconsiderar los beneficios del tratamiento con factor VIII humano de coagulación (ineficacia terapéutica, aumento del título de inhibidores).

Pacientes con inhibidores:

El factor VIII humano de coagulación puede ser eficaz incluso en pacientes que desarrollen inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) durante el tratamiento en niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (BU). Los niveles plasmáticos de factor VIII son un indicador de la eficacia de la terapia de sustitución. El título de inhibidores se debe medir para garantizar que no se haya desarrollado una respuesta anamnésica.

Acta No. 02 de 2015

Página 242 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Para controlar hemorragias graves en pacientes con títulos de inhibidores elevados (superiores a 5 BU), pueden ser necesarias dosis elevadas de factor VIII humano de coagulación. La magnitud de las dosis necesarias para mantener niveles adecuados de factor VIII humano de coagulación en algunos pacientes puede dificultar la realización del tratamiento. Si no es posible lograr la hemostasia con factor VIII humano de coagulación en presencia de títulos de inhibidores elevados, se debería considerar la posibilidad de usar un concentrado de factor VII activado o un concentrado de complejo de protrombina activada. Estos tratamientos deben ser supervisados por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica

El tratamiento de tolerancia inmunológica debe iniciarse y llevarse a cabo en un centro con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Inducción de tolerancia inmunológica (ITI)	Dosis*	Procedimientos de administración
Inicio niveles entre 0,6 y 5 BU niveles > 5 BU	de 50 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 UI/kg/día cada día de 50 - 100 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 - 300 UI/kg/día cada día	La inducción de tolerancia inmunológica se debe iniciar lo antes posible
Tras la desaparición de los inhibidores, reanudación de la recuperación y semivida normales	100 UI/kg/día, luego 50 UI/kg/día, luego 50 UI/kg en días alternos y, a continuación, tratamiento profiláctico	en incrementos mensuales 3 veces por semana, por lo menos durante 1 año

(* tratamiento orientativo que debe ajustarse en función de los controles biológicos)

Los datos clínicos obtenidos de estudios retrospectivos en 6 pacientes indican que los inhibidores habían desaparecido por completo tras el tratamiento de inducción de tolerancia inmunológica en 5 de los pacientes después de varios años de seguimiento, y que habían desaparecido parcialmente en el sexto.

Acta No. 02 de 2015

Página 243 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Prospecto informativo para el paciente radicado bajo el número de la referencia

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente (43 tomos, 8622 folios), lo que dificultó el estudio para esta sesión.

3.1.6.8. TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

Expediente : 20080130
Radicado : 2014091094
Fecha : 2014/07/24
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : F. Hoffmann- La Roche LTD

Composición: Cada g de polvo para suspensión contiene fosfato de oseltamivir 39.4 mg

Forma Farmacéutica: Polvo para suspensión oral

Presentaciones comerciales: Frasco de 100 mL que contiene 0.512 g de fosfato de oseltamivir.

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de infecciones causadas por el virus de la influenza tipo A y B, en niños mayores de un año y en adultos; uso en la profilaxis estacional de la influenza en pacientes inmunodeprimidos adultos y pediátricos. Tratamiento de la influenza en niños a partir de 6 meses de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Fosfato de Oseltamivir o a algún otro componente del producto.

Acta No. 02 de 2015

Página 244 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Precauciones:

Cada frasco de 30 g de Tamiflu en polvo para suspensión oral contiene 25,713 g de sorbitol. Cada dosis de 45 mg de oseltamivir administrada dos veces al día contiene 2,6 g de sorbitol. Esta cifra sobrepasa el límite máximo diario recomendado de sorbitol para las personas con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Advertencias: Durante la administración de Tamiflu a pacientes con influenza, predominantemente niños y adolescentes, se han descrito convulsiones y episodios neuropsiquiátricos similares al delirio. En raras ocasiones, estos acontecimientos adversos condujeron a una lesión accidental. No se sabe en qué medida contribuye Tamiflu a estos eventos adversos, descritos también en pacientes con influenza no tratados con Tamiflu. Tres diferentes estudios epidemiológicos a gran escala han confirmado que los pacientes con influenza tratados con Tamiflu el riesgo de sufrir episodios neuropsiquiátricos no es mayor que en los pacientes con influenza que no reciben antiviricos.

Se vigilará estrechamente a los pacientes, sobre todo niños y adolescentes, para detectar si se presentan signos de comportamiento anómalo.

La eficacia de Tamiflu se ha demostrado únicamente en la influenza causada por los virus A y B.

Reacciones adversas: La tabla 1 recoge las reacciones adversas que se produjeron en los estudios del tratamiento y la prevención de la influenza en adultos y adolescentes y se registraron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) con la dosis recomendada de Tamiflu (75 mg 2 veces al día, durante 5 días, para el tratamiento; 75 mg 1 vez al día, durante ≤ 6 semanas, para la prevención) que con el placebo.

La población incluida en los estudios del tratamiento de la influenza estaba formada por adultos y adolescentes por lo demás sanos y por pacientes “de riesgo” (pacientes con un mayor riesgo de sufrir complicaciones asociadas con la influenza, como los ancianos y pacientes con cardiopatías o enfermedades respiratorias crónicas). En general, el perfil de seguridad en los pacientes “en riesgo” fue cualitativamente similar al registrado en los adultos y adolescentes que por lo demás estaban sanos.

El perfil de seguridad descrito en los sujetos que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu como prevención (75 mg una vez al día durante ≤ 6 semanas) fue cualitativamente similar al registrado en los estudios de tratamiento de la influenza (tabla 1), a pesar de la mayor duración de la administración en los estudios de prevención.

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas observadas en $\geq 1\%$ de los adultos y adolescentes del grupo del oseltamivir en los estudios de Tamiflu en el tratamiento o la prevención de la influenza (diferencia con placebo $\geq 1\%$)

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Estudios de tratamiento		Prevención		Categoría de Frecuencia
	Oseltamivir (75 mg 2 v/db) n = 2.647	Placebo n = 1.977	Oseltamivir (75 mg 1 v/db) n = 1.945	Placebo n = 1.588	
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	10%	6%	8%	4%	Muy frecuente
Vómitos	8%	3%	2%	1%	Frecuente
Trastornos neurológicos y del sistema nervioso					
Cefalea	2%	1%	17%	16%	Muy frecuente
Trastornos generales					
Dolor	< 1%	< 1%	4%	3%	Frecuente

a La categoría de frecuencia se refiere solo al grupo del oseltamivir. La frecuencia se define según las siguientes categorías: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

b v/d = veces al día

A continuación se muestran los eventos adversos notificados en $\geq 1\%$ de los adultos y adolescentes que recibieron oseltamivir en los estudios de tratamiento (n = 2.647) y de la prevención (n = 1.945) cuando fue superior la frecuencia en los pacientes que recibieron placebo o cuando la diferencia entre los grupos de oseltamivir y del placebo fue $< 1\%$:

Trastornos gastrointestinales (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: diarrea (6% frente a 7%), dolor abdominal (incluido el dolor en la zona abdominal superior, 2% frente al 3%)
- Profilaxis: diarrea (3% frente al 4%), dolor en la zona abdominal superior (2% frente al 2%), dispepsia (1% frente a 1%)

Infecciones e infestaciones (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: bronquitis (3% frente al 4%), sinusitis (1% frente a 1%), herpes simple (1% frente al 1%)
- Profilaxis: rinofaringitis (4% frente a 4%), infecciones de las vías respiratorias altas (3% frente al 3%), influenza (2% frente al 3%)

Acta No. 02 de 2015

Página 246 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Trastornos generales (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: mareos (incluido el vértigo, 2% frente al 3%)
- Profilaxis: fatiga (7% frente al 7%), pirexia (2% frente al 2%), enfermedad de tipo gripal (1% frente al 2%), mareos (1% frente al 1%), dolor en una extremidad (1% frente al < 1%)

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: insomnio (1% frente a < 1%)
- Profilaxis: insomnio (1% frente a < 1%)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: tos (2% frente al 2%), congestión nasal (1% frente al 1%)
- Profilaxis: congestión nasal (7% frente al 7%), dolor de garganta (5% frente al 5%), tos (5% frente al 6%), rinorrea (1% frente al 1%)

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos (Tamiflu frente a placebo):

- Profilaxis: dolor de espalda (2% frente a 3%), artralgia (1% frente al 2%), mialgia (1% frente al 1%)

Trastornos del sistema reproductor de la mama (Tamiflu frente a placebo):

- Profilaxis: dismenorrea (3% frente al < 3%)

Tratamiento y prevención de la influenza en los ancianos

No se registraron diferencias clínicamente importantes en el perfil de seguridad entre los 942 ancianos que tomaron Tamiflu o placebo y la población de menor edad (≤ 65 años).

Prevención de la influenza en sujetos inmunodeprimidos

En un estudio de prevención de 12 semanas de duración realizado en 475 sujetos inmunodeprimidos, entre los que había 18 niños de 1-12 años, el perfil de seguridad en los 238 que recibieron Tamiflu fue equiparable al observado previamente en los ensayos clínicos de la profilaxis con Tamiflu.

Tratamiento y prevención de la influenza en niños ≥ 1 año

En los estudios clínicos de tratamiento de la influenza con oseltamivir participaron en total 1.480 niños (incluidos niños de 1-12 años por lo demás sanos y niños de 6-12 años con asma). Un total de 858 niños recibieron tratamiento con suspensión de oseltamivir.

Las reacciones adversas que se registraron en $\geq 1\%$ de los niños de 1-12 años que recibieron oseltamivir en los ensayos clínicos para el tratamiento de la influenza contraída naturalmente ($n = 858$), y con una incidencia $\geq 1\%$ mayor con Tamiflu que con el placebo ($n = 622$) fueron los vómitos (16% con el oseltamivir y 8% con el placebo). En los 148 niños que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu una vez al día en un estudio de prevención después de la exposición realizado en hogares ($n = 99$), así como en un estudio aparte, de 6 semanas de duración, de la prevención en una población pediátrica ($n = 49$), los vómitos fueron la reacción adversa más frecuente (8% con oseltamivir y 2% en el grupo que no recibió tratamiento profiláctico). Tamiflu se toleró bien en estos estudios, y los eventos adversos registrados fueron equiparables a los observados anteriormente en estudios del tratamiento pediátrico.

A continuación se muestran los eventos adversos notificados en $\geq 1\%$ de los niños que recibieron oseltamivir en los estudios del tratamiento ($n = 858$) o en $\geq 5\%$ de los niños que participaron en estudios de la prevención ($n = 148$), cuando fue superior la frecuencia en los niños que recibieron el placebo o no recibieron tratamiento profiláctico o cuando la diferencia entre los grupos del oseltamivir y del placebo o la ausencia de profilaxis fue $< 1\%$:

Trastornos gastrointestinales (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: diarrea (9% frente al 9%), náuseas (4% frente al 4%), dolor abdominal (incluido dolor en la zona abdominal superior, 3% frente al 3%)

Infecciones e infestaciones (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: otitis media (5% frente al 8%), bronquitis (2% frente al 3%), neumonía (1% frente al 3%), sinusitis (1% frente al 2%).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: asma (incluida el asma agravada, 3% frente al 4%), epistaxis (2% frente a 2%)
- Profilaxis: tos (12% frente al 26%), congestión nasal (11% frente al 20%)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: dermatitis (incluida la dermatitis alérgica y la dermatitis atópica, 1% frente al 2%)

Trastornos del oído y del laberinto (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: dolor de oído (1% frente a $< 1\%$)

Trastornos oculares (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: conjuntivitis (incluidos el ojo rojo, la secreción ocular y el dolor ocular, 1% frente a $< 1\%$)

A continuación se señalan otros eventos adversos notificados en estudios del tratamiento pediátrico que anteriormente cumplían los criterios para ser presentados más atrás, pero que en bases de datos de mayor tamaño no satisfacían los criterios para ser incluidos en los apartados anteriores:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: linfadenopatía (1% frente a < 1%)

Trastornos del oído y del laberinto (Tamiflu frente a placebo):

Tratamiento: trastorno de la membrana timpánica (<1% frente al 1%).

Interacciones: De la información obtenida en los estudios de farmacología y farmacocinética del fosfato de oseltamivir se deduce que son improbables interacciones clínicamente importantes.

El fosfato de oseltamivir se transforma ampliamente en su metabolito activo por acción de esterasas, predominantemente hepáticas. Los estudios publicados no contienen muchas descripciones de interacciones farmacológicas debidas a competición por las esterasas. La reducida unión del oseltamivir y su metabolito activo a las proteínas indica que no son probables interacciones por desplazamiento farmacológico.

Los estudios *in vitro* han demostrado que ni el fosfato de oseltamivir ni su metabolito activo constituyen un sustrato propicio para las oxidasas de función mixta del sistema del citocromo P450 ni para las glucuroniltransferasas. De acuerdo con el mecanismo de acción, no hay fundamentos para suponer interacciones con los anticonceptivos orales.

La cimetidina —inhibidor inespecífico de las isoformas del sistema del citocromo P450 y competidor por la secreción tubular renal de los fármacos básicos o catiónicos— no altera las concentraciones plasmáticas del oseltamivir ni de su metabolito activo.

Teniendo en cuenta el margen de seguridad de la mayoría de estos fármacos, las características de la eliminación del metabolito activo (filtración glomerular y secreción tubular aniónica) y la capacidad de excreción por estas vías, no es probable que se den interacciones farmacológicas clínicamente importantes. La coadministración de probenecida duplica aproximadamente la exposición al metabolito activo, como consecuencia del descenso de la secreción tubular renal. Sin embargo, dado el amplio margen de seguridad del metabolito activo, no es necesario ningún ajuste posológico si el fosfato de oseltamivir se coadministra con probenecid.

La coadministración de amoxicilina no modifica las concentraciones plasmáticas de ninguno de ambos fármacos, lo cual indica que no compiten apenas por la vía de secreción aniónica. La administración concomitante de paracetamol no altera la concentración plasmática de oseltamivir, de su metabolito activo o del paracetamol. No

Acta No. 02 de 2015

Página 249 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

se han observado interacciones farmacocinéticas entre el oseltamivir o su metabolito principal cuando Tamiflu se administra con paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina, antiácidos (hidróxidos de magnesio y aluminio y carbonatos de calcio), warfarina, rimantadina o amantadina.

En los ensayos clínicos de fase III de tratamiento y prevención de la influenza, Tamiflu se ha administrado junto con fármacos de uso frecuente, como IECA (enalapril, captopril), diuréticos tiazídicos (bendrofluacida), antibióticos (penicilina, cefalosporinas, acitromicina, eritromicina y doxiciclina), antihistamínicos H_2 (ranitidina, cimetidina), bloqueantes β (propranolol), xantinas (teofilina), simpaticomiméticos (seudoefedrina), opioides (codeína), corticosteroides, broncodilatadores inhalados y analgésicos (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, paracetamol). No se han observado cambios ni en el tipo ni en la frecuencia de los acontecimientos adversos como consecuencia de la coadministración de Tamiflu con estos compuestos.

Dosificación y Grupo Etario: Tamiflu puede tomarse con o sin alimentos. Ahora bien, en algunos pacientes puede mejorar la tolerabilidad de Tamiflu si éste se toma con alimentos.

Dosis habitual

Tratamiento de la influenza

El tratamiento debe iniciarse dentro de los dos días siguientes al comienzo de los síntomas gripales.

Adultos y adolescentes

La dosis oral recomendada de Tamiflu en cápsulas para adultos y adolescentes ≥ 13 años es de 75 mg dos veces al día, durante 5 días. Los adultos y los adolescentes ≥ 13 años con dificultad para deglutir las cápsulas pueden recibir una dosis de 75 mg de Tamiflu en suspensión dos veces al día, durante 5 días.

Niños

Los niños con un peso > 40 kg que puedan deglutir las cápsulas también pueden recibir tratamiento con una cápsula de 75 mg dos veces al día o una cápsula de 30 mg más otra de 45 mg dos veces al día, como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu en suspensión.

La dosis oral recomendada de Tamiflu en los niños ≥ 1 año de edad es:

Peso corporal	Dosis recomendada durante 5 días	Cantidad de suspensión oral (6mg/mL)
≤ 15 kg	30 mg 2 veces al día	5.0 mL 2 veces al día
> 15 to 23 kg	45 mg 2 veces al día	7.5 mL 2 veces al día
> 23 kg to 40 kg	60 mg 2 veces al día	10.0 mL 2 veces al día
> 40 kg	75 mg 2 veces al día	12.5 mL 2 veces al día

Niños entre 6 meses y 1 año de edad

La dosis oral recomendada de Tamiflu en niños de 6-12 meses es de 3 mg/kg 2 veces al día durante 5 días.

La dosis oral recomendada de Tamiflu en los niños entre 6 meses y 1 año es de*:

Peso corporal	Dosis recomendada durante 5 días	Cantidad de suspensión oral (6 mg/ml)
3 kg	9 mg 2 veces al día	1,5 ml 2 veces al día
4 kg	12 mg 2 veces al día	2,0 ml 2 veces al día
5 kg	15 mg 2 veces al día	2,5 ml 2 veces al día
6 kg	18 mg 2 veces al día	3,0 ml 2 veces al día
7 kg	21 mg 2 veces al día	3,5 ml 2 veces al día
8 kg	24 mg 2 veces al día	4,0 ml 2 veces al día
9 kg	27 mg 2 veces al día	4,5 ml 2 veces al día
10 kg	30 mg 2 veces al día	5,0 ml 2 veces al día

* No se ha concebido esta tabla para que contenga todos los posibles pesos de esta población. En todos los pacientes entre 6 meses y 1 año, se debe usar una dosis de 3 mg/kg para determinar la dosis, independientemente del peso del paciente.

Prevención de la influenza

Adultos y adolescentes

La dosis oral recomendada de Tamiflu para la prevención de la influenza tras el contacto estrecho con una persona infectada es de 75 mg una vez al día, durante 10 días. Se debe iniciar el tratamiento en el plazo de 2 días después de la exposición. La dosis recomendada para la prevención durante un brote comunitario de influenza es de 75 mg una vez al día. Se ha demostrado su seguridad y eficacia durante un período de hasta 6 semanas. La protección se mantiene tanto tiempo como dure la administración.

Niños ≥ 1 año de edad

Los niños con un peso >40 kg que puedan deglutir las cápsulas, también pueden recibir tratamiento profiláctico con una cápsula de 75 mg 1 vez al día o una cápsula de 30 mg más una cápsula de 45 mg 1 vez al día, durante 10 días, como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu en suspensión.

Acta No. 02 de 2015

Página 251 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Dosis oral profiláctica de Tamiflu recomendada para niños ≥ 1 año

<i>Peso corporal</i>	<i>Dosis recomendada durante 10 días</i>	<i>Cantidad de suspensión oral (6 mg/mL)</i>
≤ 15 kg	30 mg 1 vez al día	5.0 mL una vez al día
> 15 to 23 kg	45 mg 1 vez al día	7.5 mL una vez al día
> 23 kg to 40 kg	60 mg 1 vez al día	10.0 mL una vez al día
> 40 kg	75 mg 1 vez al día	12.5 mL una vez al día

Es recomendable que el farmacéutico prepare la suspensión oral de Tamiflu antes de dispensarla al paciente.

Pautas posológicas especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Tratamiento de la influenza

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina >30 -60 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg dos veces al día, durante 5 días. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día, durante 5 días. A los pacientes en hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de comenzar la diálisis si se presentan síntomas gripales en las 48 horas entre las sesiones de diálisis. Para mantener la concentración plasmática en un nivel terapéutico, debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada sesión de hemodiálisis. En los pacientes en diálisis peritoneal se recomienda para el tratamiento una dosis de 30 mg de Tamiflu administrada antes de comenzar la diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 5 días. La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "nefropatía terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados, por lo que no pueden darse pautas posológicas para este grupo.

Prevención de la influenza

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina >30 -60 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min que reciben Tamiflu, se recomienda reducir la dosis a 30 mg cada 2 días. A los pacientes en hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de comenzar la diálisis. Para mantener la concentración plasmática en un nivel terapéutico, debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada dos sesiones de hemodiálisis. En los pacientes en diálisis peritoneal, se recomienda para la profilaxis una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu

Acta No. 02 de 2015

Página 252 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

administrada antes de iniciar la diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 7 días. La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "enfermedad renal terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados, por lo que no pueden darse pautas posológicas para este grupo.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada, tanto en el tratamiento como en la prevención de la influenza. No se han estudiado la seguridad ni la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes inmunodeprimidos

Se recomienda la prevención estacional durante 12 semanas en los pacientes inmunodeprimidos ≥ 1 año de edad. No es necesario ajustar la dosis.

Ancianos

Ni el tratamiento ni la prevención de la influenza con Tamiflu requieren ajustes posológicos en los pacientes ancianos.

Niños

No se ha estudiado la eficacia de Tamiflu en niños menores de 1 año. Los datos farmacocinéticos indican que una dosis de 3 mg/kg 2 veces al día en niños de 6-12 meses de edad da lugar a concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo que previsiblemente serán eficaces desde el punto de vista clínico, con un perfil de seguridad comparable al observado en niños de mayor edad y adultos

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita aprobación de la información para prescribir e inserto versión marzo de 2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto con el fin de evaluar de manera más contundente el balance riesgo beneficio del producto para la indicación propuesta.

Adicionalmente, la Sala solicita a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia, realice un informe de seguridad para el principio activo oseltamivir.

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. ZETYGRIP® 4 CALIENTE DÍA

Expediente : 20063575
Radicado : 2013069816
Fecha : 2014/11/20
Interesado : Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Composición: Cada sobre por 6 g contiene acetaminofén 500 mg, fenilefrina clorhidrato 10 mg; cetirizina diclorhidrato equivalente a cetirizina 5 mg

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones: Está indicado para el control efectivo de la sintomatología del cuadro gripal, como son malestar general, dolores de cabeza, garganta, fiebre, lagrimeo, congestión nasal y estornudos, asociados con dolor y fiebre.

Contraindicaciones: Acetaminofén: La administración crónica de paracetamol debe ser evitada en pacientes con enfermedad renal crónica. Igualmente puede ser peligroso el uso de paracetamol cuando se administra para tratamiento de fiebre persistente en niños con malnutrición. En pacientes alcohólicos, con hepatitis vírica u otras hepatopatías. Los síntomas de una infección aguda (dolor fiebre, etc.) Puede ser enmascarado durante un tratamiento con paracetamol en pacientes inmunosuprimidos.

Cetirizina: Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad al fármaco y en pacientes con insuficiencia renal en embarazo y lactancia.

Fenilefrina clorhidrato: Cuando se administra por vía intravenosa, está totalmente contraindicada en pacientes con enfermedades cardíacas tales como enfermedad coronaria, cardiomiopatía y arritmias cardíacas. Debido a sus efectos cardiovasculares (aumento de la demanda de oxígeno, potencial arritmógeno, vasoconstricción)

También está absolutamente contraindicada durante el parto ya que puede ocasionar anoxia fetal y bradicardia al aumentar la contractilidad del útero y disminuir el flujo de sangre. La fenilefrina se clasifica dentro de la categoría c de riesgo en el embarazo.

La fenilefrina está relativamente contraindicada en pacientes con enfermedades cerebro vasculares tales como arteriosclerosis cerebral o síndrome orgánico cerebral debido a sus efectos adrenérgicos sobre el sistema nervioso central y a la posibilidad de inducir una hemorragia. También está contraindicada en pacientes hipertensos y en los que tienen hipertiroidismo y son, por lo tanto, más sensibles a los efectos de las catecolaminas.

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 inclusión del producto en normas farmacológicas, ya que no se encuentran actas en las que se incluyan productos con Cetirizina Diclorhidrato 5 mg; las que se encontraron indican Cetirizina Base 5 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que la Norma Farmacológica para el producto de la referencia es: 16.6.0.0.N10

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg

Expediente : 53560
Radicado : 2014135296
Fecha : 2014/10/20
Interesado : Genfar S.A.
Fabricante : Genfar S.A.

Composición: Cada tableta contiene acetaminofen granulado compresión directa al 90% 555,56 mg equivalentes a acetaminofen 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a los componentes del producto. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia, con el fin de acogerse al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1.

- Modificación de dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión 1.0 Fecha de Revisión 09 de Septiembre de 2014
- Información para prescribir versión 1.0 Fecha de Revisión 09 de Septiembre de 2014

Nueva Dosificación:

Posología: Adultos y niños mayores de 12 años: Tomar 1 tableta por toma cada 4-6 horas, según necesidad, hasta un máximo de 6 tabletas al día

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a los componentes del producto. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Precauciones y advertencias: Consulte al médico si tiene problemas en el hígado o en el riñón. Consulte a su médico si los síntomas no mejoran. El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3 g por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. Para los niños la dosis no debe superar los 40 mg /Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma. No administrar más de cinco (5) veces al día la dosis recomendada, ni por más de cinco (5) días consecutivos a niños, ni por más de diez (10) días consecutivos a adultos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión 1.0 Fecha de Revisión 09 de Septiembre de 2014

Acta No. 02 de 2015

Página 256 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

-Información para prescribir versión 1.0 Fecha de Revisión 09 de Septiembre de 2014

Nueva Dosificación:

Posología: Adultos y niños mayores de 12 años: Tomar 1 tableta por toma cada 4-6 horas, según necesidad, hasta un máximo de 6 tabletas al día

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a los componentes del producto. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Precauciones y advertencias: Consulte al médico si tiene problemas en el hígado o en el riñón. Consulte a su médico si los síntomas no mejoran. El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3 g por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. Para los niños la dosis no debe superar los 40 mg /Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma. No administrar más de cinco (5) veces al día la dosis recomendada, ni por más de cinco (5) días consecutivos a niños, ni por más de diez (10) días consecutivos a adultos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico.

3.1.9.2. METHADOSE TABLETAS 40 mg

Expediente : 200968
Radicado : 2014134884
Fecha : 2014/10/20
Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.
Fabricante : Mallinckrodt INC.

Composición: Cada tableta contiene metadona clorhidrato USP 40 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de desintoxicación de adicción a opioides (heroína u otros fármacos similares a morfina), tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides

(heroína u otros fármacos similares a morfina), en conjunto con servicios médicos y sociales apropiados.

Contraindicaciones: La metadona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de metadona o cualquier otro ingrediente en las tabletas orales de methadose.

La metadona se contraindica en cualquier situación en la cual los opioides están contraindicados tales como: pacientes con depresión respiratoria (en ausencia de equipo de resucitación o en ambientes no monitoreados), y en pacientes con asma bronquial aguda o hipercapnia. La metadona se contraindica en cualquier paciente que tenga o se sospeche que haya tenido íleo paralítico.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información para el prescriptor versión 2

Nueva Dosificación y Administración:

Considere los siguientes factores importantes que diferencian la metadona de otros opioides:

- El efecto depresivo respiratorio pico de la metadona ocurre posteriormente y persiste durante más tiempo que su efecto farmacológico pico.
- Un alto grado de tolerancia a opioides no elimina la posibilidad de sobredosis de metadona, iatrogénica o de otra forma. Se han reportado muertes durante el cambio a metadona de tratamiento crónico de alta dosis con otros agonistas opioides y durante la iniciación de tratamiento de adicción con metadona en sujetos que previamente abusaron de altas dosis de otros agonistas opioides.
- Existe una alta variabilidad entre pacientes en la absorción, metabolismo y potencia analgésica relativa. Los cocientes de conversión basados en la población entre metadona y otros opioides no son exactos cuando se aplican a individuos.
- Con dosificación repetida, la metadona se retiene en el hígado y luego se libera lentamente, prolongando la duración de la toxicidad potencial.
- Las concentraciones plasmáticas en el estado estable no se alcanzan hasta 3 a 5 días después de la iniciación de la dosificación.

- La metadona tiene un estrecho índice terapéutico, especialmente cuando se combina con otros medicamentos.

Inducción / dosificación inicial para desintoxicación y tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos:

Para desintoxicación y mantenimiento de la dependencia a opioides, debería administrarse la metadona de acuerdo con los estándares de tratamiento citados en 42 CFR Sección 8.12, que incluye limitaciones sobre administración sin supervisión.

Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral se pretenden para dispersión en un líquido inmediatamente antes de la administración oral de la dosis prescrita. Las tabletas no deberían masticarse o tragarse antes de dispersarlas en líquido. Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral están marcadas en cruz, permitiendo un ajuste de dosificación flexible. Cada tableta puede romperse o cortarse en la mitad para producir dos dosis de 20 mg, o en cuartos para producir cuatro dosis de 10 mg.

Previo a la administración, la dosis deseada de tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral debería dispersarse en aproximadamente 120 ml (4 onzas) de agua, jugo de naranja, u otra bebida de fruta ácida previo a la toma. El clorhidrato de metadona es muy soluble en agua, pero hay algunos excipientes insolubles que pueden no disolverse completamente. Si permanece residuo en el vaso después de la administración inicial, debería adicionarse una pequeña cantidad de líquido y la mezcla resultante administrarse al paciente.

Administre la dosis inicial de metadona bajo supervisión, cuando no haya señales de sedación o intoxicación, y el paciente muestre síntomas de abstinencia. Una dosis única inicial de 20 a 30 mg de metadona frecuentemente será suficiente para suprimir los síntomas de abstinencia. La dosis inicial no debería exceder los 30 mg.

Para hacer ajustes de dosificación del mismo día, haga que el paciente espere entre 2 y 4 horas para evaluación posterior, cuando se hayan alcanzado los niveles pico. Suministre 5 a 10 mg adicionales de metadona si los síntomas de abstinencia no se han suprimido o si los síntomas aparecen de nuevo.

La dosis diaria total de metadona en el primer día de tratamiento no debería exceder usualmente los 40 mg. Ajuste la dosis durante la primera semana de tratamiento con base en el control de síntomas de abstinencia en el momento de la actividad pico esperada (por ejemplo 2 a 4 horas después de la dosificación). Cuando se ajuste la

dosís, tenga en mente que la metadona se acumulará durante los primeros días de dosificación; han ocurrido muertes en el tratamiento temprano debido a los efectos acumulativos. Debido a que las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden administrarse solamente en incrementos de 10 mg, las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden no ser el producto apropiado para dosificación inicial en muchos pacientes. Instruya a los pacientes que la dosis “durará” por un período más largo de tiempo a medida que los depósitos de metadona en el tejido se acumulan.

Utilice dosis iniciales más bajas para pacientes cuya tolerancia se espera que sea baja al ingresar al tratamiento. Cualquier paciente que no haya tomado opioides por más de 5 días puede ya no ser tolerante. No determine las dosis iniciales con base en los episodios de tratamiento previos o los dólares gastados por día en uso de drogas ilícitas. También considere medicamentos simultáneos y la condición general y estatus médico del paciente al seleccionar la dosis inicial.

Desintoxicación a corto plazo:

Durante un breve curso de estabilización seguido por un período de abstinencia supervisada médicamente, titule el paciente hasta una dosis diaria total de cerca de 40 mg en dosis divididas para alcanzar un nivel de estabilización adecuado. Después de 2 a 3 días de estabilización, disminuya gradualmente la dosis de metadona. Disminuya la dosis de metadona en una base diaria o a intervalos de 2 días, manteniendo la cantidad de metadona suficiente para mantener los síntomas de abstinencia en un nivel tolerable. Pacientes hospitalizados pueden tolerar una reducción diaria de 20 % de la dosis diaria total. Los pacientes ambulatorios pueden necesitar una programación más lenta. Debido a que las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden administrarse solamente en incrementos de 10 mg, tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden no ser el producto apropiado para reducción de dosis gradual en muchos pacientes.

Titulación y tratamiento de mantenimiento de dependencia a opioides:

Titule los pacientes en tratamiento de mantenimiento hasta una dosis que evite los síntomas de abstinencia de opiáceos durante 24 horas, reduzca la necesidad o ansia por el medicamento, y bloquee o atenúe los efectos eufóricos de los opioides auto administrados asegurando que el paciente es tolerante a los efectos sedantes de la metadona. Más comúnmente, la estabilidad clínica se alcanza a dosis entre 80 y 120 mg/día.

Abstinencia supervisada médicamente después de un periodo de tratamiento de mantenimiento para adicción a opiáceos:

Existe una variabilidad considerable en la tasa apropiada de disminución de metadona en pacientes que escogen la abstinencia supervisada médicamente del tratamiento con metadona. Las reducciones de dosis deberían generalmente ser menores al 10 % de la tolerancia establecida o dosis de mantenimiento, e intervalos de 10 a 14 días deberían transcurrir entre las reducciones de dosis. Debido a que las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden administrarse solamente en incrementos de 10 mg, éste puede no ser el producto apropiado para reducción de dosis gradual en muchos pacientes. Advierta a los pacientes del alto riesgo de recaída al uso de drogas ilícitas asociado con la suspensión del tratamiento de mantenimiento con metadona.

Riesgo de recaída en pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona de adicción a opioides:

La abrupta suspensión de opioides puede llevar a síntomas de abstinencia de opioides. Los síntomas de abstinencia de opiáceos se han asociado con un riesgo incrementado de recaída al uso de drogas ilícitas en pacientes susceptibles.

Consideraciones para el manejo de dolor agudo durante el tratamiento de mantenimiento con metadona:

Los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona por dependencia a opioides quienes experimenten trauma físico, dolor post operatorio u otro dolor agudo no puede esperarse que deriven la analgesia de su dosis existente de metadona. A tales pacientes se les debería administrar analgésicos, incluyendo opioides, en dosis que podrían de otra forma indicarse para pacientes no tratados con metadona con condiciones de dolor similares. Cuando se requieren opioides para el manejo de dolor agudo en pacientes en mantenimiento con metadona, se requerirán dosis más

frecuentes y/o más altas de lo que sería el caso para pacientes no tolerantes debido a la tolerancia opioide inducida por la metadona.

Ajuste de dosificación durante el embarazo:

La depuración de metadona puede incrementarse durante el embarazo. Durante el embarazo, una dosis de metadona para una mujer tendría que incrementarse o disminuir el intervalo de dosificación. La metadona debería utilizarse en el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

-Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones:

Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral se contraindican en pacientes con:

- Depresión respiratoria significativa
- Asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación
- Sospecha o conocimiento de íleo paralítico
- Hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona o a cualquier otro ingrediente en las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

Advertencias y precauciones:

Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral son solamente para administración oral. La preparación no debe inyectarse. La metadona debería mantenerse fuera del alcance de los niños para evitar la ingestión accidental.

- Depresión respiratoria potencialmente fatal

La depresión respiratoria es el riesgo principal de la metadona. La depresión respiratoria, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. La depresión respiratoria a partir de opioides se manifiesta por una urgencia reducida de respirar y una tasa disminuida de respiración, asociada frecuentemente con un patrón de respiración “de suspiros” (respiraciones profundas separadas por causas anormalmente largas). La retención de dióxido de carbono (CO₂) a partir de depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar el efecto sedante de los opioides. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de apoyo y uso de antagonistas opioides dependiendo del estatus clínico del paciente.

Acta No. 02 de 2015

Página 262 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Aunque la depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de metadona, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o a continuación de un incremento en la dosis. El efecto depresor respiratorio pico de la metadona ocurre más tarde, y persiste por más tiempo que el efecto analgésico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial. Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con metadona y a continuación de los incrementos de dosis.

Instruya a los pacientes en contra del uso por parte de individuos diferentes al paciente para el cual se prescribió la metadona y a mantener la metadona fuera del alcance de los niños, ya que el uso inapropiado puede resultar en depresión respiratoria fatal.

Para reducir adicionalmente el riesgo de depresión respiratoria, considere lo siguiente:

Los pacientes tolerantes a otros opioides pueden ser tolerantes a la metadona, de forma incompleta. La tolerancia cruzada incompleta es de particular preocupación para pacientes tolerantes a otros agonistas opioides mu que se están cambiando a tratamiento con metadona, haciendo de esta forma compleja la determinación de la dosificación durante el cambio de tratamiento opioide. Se han reportado muertes durante el cambio de tratamiento crónico, de alta dosis con otros agonistas opioides.

La dosificación apropiada y la titulación son esenciales y la metadona debería ser prescrita solamente por profesionales del cuidado de la salud que tengan conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de la metadona.

Metadona se contraindica en pacientes con depresión respiratoria y en pacientes con condiciones que incrementen el riesgo de depresión respiratoria potencialmente.

- Prolongación del intervalo QT potencialmente fatal

Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia grave (torsades de pointes) han sido observados durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamiento con dosis más altas (> 200 mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes siendo tratados por dolor con grandes dosis diarias múltiples de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis comúnmente utilizadas para tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos. En la mayoría de los pacientes en las dosis más bajas usualmente utilizadas para mantenimiento, medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona presenta el potencial de

Acta No. 02 de 2015

Página 263 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

efectos de conducción cardiaca adversos en algunos pacientes. Los efectos de la metadona sobre el intervalo QT se han confirmado en estudios de laboratorio *in vivo*, y la metadona ha mostrado inhibir los canales de potasio cardiacos en estudios *in vitro*.

Monitoree, de forma cercana, a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardiaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), una historia de anomalías de conducción cardiaca, y aquellos que toman medicación que afecte la conducción cardiaca. La prolongación del intervalo QT también ha sido reportada en pacientes sin historia cardiaca previa quienes han recibido altas dosis de metadona.

Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QT mientras que están en tratamiento con las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral en busca de presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardiacos, medicamentos que podrían causar anomalías de electrolitos, y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona.

Solamente inicie la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo QT y desarrollo de disritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona. El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

- Exposición accidental

La ingestión accidental de tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral, especialmente por parte de niños, puede resultar en una sobredosis fatal de metadona. Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral deberían mantenerse fuera del alcance de los niños para evitar la ingestión accidental.

- Abuso potencial

Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral contienen metadona, un agonista opioide y una sustancia controlada por la Lista II. La metadona puede ser sujeta a abuso de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Los agonistas de opioides son buscados por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal. Entre en contacto con la Junta de licenciamiento profesional estatal o la autoridad estatal para sustancias controladas en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto.

Acta No. 02 de 2015

Página 264 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Pacientes ancianos, caquéticos y debilitados

La depresión respiratoria potencialmente fatal es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada debido a almacenamiento deficiente de grasa, pérdida muscular o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más saludables. Monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y cuando las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral se suministren de manera concomitante con otros medicamentos que depriman la respiración.

- Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica

Monitoree los pacientes con enfermedad pulmonar crónica obstructiva significativa o *cor pulmonale*, y pacientes que presenten una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente en busca de depresión respiratoria, particularmente cuando se inicie la terapia y se titulen con las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral, ya que en estos pacientes, incluso dosis terapéuticas usuales de metadona pueden disminuir el control respiratorio hasta el punto de apnea.

- Interacciones con depresores del sistema nervioso central y drogas ilícitas

La hipotensión, sedación profunda, coma o depresión respiratoria pueden resultar si se utiliza metadona de manera simultánea con alcohol u otros depresores del SNC (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolepticos, otros opioides). Al considerar el uso de tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral en un paciente que toma un depresor del SNC, valore la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, incluyendo el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del SNC. Adicionalmente, evalúe el uso, por parte del paciente, de alcohol o drogas ilícitas que causen depresión del SNC. Si la terapia con metadona debe iniciarse en un paciente que toma un depresor del SNC, inicie con una dosis de metadona más baja de lo usual y monitoree los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, y considere utilizar una dosis más baja del depresor del SNC concomitante.

Las muertes asociadas con uso ilícito de metadona frecuentemente involucran abuso concomitante de benzodiacepina.

- Efecto hipotensor

La metadona puede causar hipotensión severa que incluye hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo incrementado en pacientes cuya capacidad de mantener la presión sanguínea normal está comprometida por un volumen sanguíneo reducido o administración concomitante de ciertos medicamentos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes en busca de señales de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

- Uso en pacientes con herida en la cabeza o presión intracraneal aumentada

Monitoree los pacientes que toman tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral quienes podrían ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂ (por ejemplo, aquellos con evidencia de presión intracraneal aumentada o tumores cerebrales) en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando inician la terapia con metadona. La metadona puede reducir el control respiratorio, y la resultante retención de CO₂ puede incrementar adicionalmente la presión intracraneal. Los opioides pueden también enmascarar el curso clínico en un paciente con una herida en la cabeza.

Evite el uso de metadona en pacientes con conciencia impedida o coma.

- Uso en pacientes con condiciones gastrointestinales

Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral se contraindican en pacientes con íleo paralítico. Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral en pacientes con otra obstrucción gastrointestinal.

La metadona puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Monitoree los pacientes con enfermedad del tracto biliar, que incluye pancreatitis aguda, en busca de síntomas de empeoramiento. Los opioides pueden causar incrementos en amilasa sérica.

- Uso en pacientes con trastornos convulsivos o convulsiones

La metadona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede inducir o agravar ataques en algunos entornos clínicos. Monitoree los pacientes con una historia de trastornos convulsivos en busca de control empeorado de las convulsiones durante la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

- Evitar la abstinencia

Evite el uso de analgésicos agonistas parciales o mixtos agonista / antagonista (es decir, buprenorfina, pentazocina, nalbufina, y butorfanol) en pacientes quienes hayan recibido o estén recibiendo un curso de terapia con un analgésico agonista completamente opioide, incluyendo metadona. En estos pacientes, los analgésicos mixtos agonista / antagonista o agonista parcial pueden precipitar síntomas de abstinencia.

Al suspender las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

- Conducir y operar maquinaria

La metadona puede impedir las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un carro u operar maquinaria. Advierta a los pacientes para que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

Interacciones con medicamentos:

Interacciones con el citocromo P450:

La metadona sufre N desmetilación hepática por parte de las iso formas del citocromo P450 (CYP), principalmente CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, y en una menor extensión por CYP2C9 y CYP2D6.

Inductores del citocromo P450:

El uso simultáneo de metadona y medicamentos que inducen las enzimas del citocromo P450 (tales como rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, y la hierba de San Juan) pueden resultar en una eficacia reducida de metadona y podrían precipitar un síndrome de abstinencia. Monitoree de forma cercana a los pacientes que reciben tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y un inductor enzimático en busca de signos de abstinencia y ajuste la dosis de metadona en consecuencia.

Inhibidores del citocromo P450:

La coadministración de medicamentos que inhiben CYP3A4 (tales como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, eritromicina, telitromicina) y/o medicamentos que inhiben CYP2C9 (tales como sertralina y fluvoxamina) pueden causar una disminución en la depuración de metadona, lo cual podría incrementar o prolongar los efectos adversos del medicamento y puede causar depresión respiratoria fatal. Monitoree de

Acta No. 02 de 2015

Página 267 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

forma cercana a los pacientes en busca de signos de depresión respiratoria o del sistema nervioso central cuanto las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral se prescriben con un inhibidor de CYP3A4 y reduzca la dosis si es necesario.

Efectos paradójicos de los agentes anti retrovirales sobre la metadona:

El uso simultáneo de ciertos inhibidores de proteasa con actividad inhibitoria CYP3A4, solos y en combinación, tales como abacavir, amprenavir, darunavir+ritonavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, telaprevir, lopinavir+ritonavir, saquinavir+ritonavir, y tipranvir+ritonavir, ha resultado en depuración incrementada o niveles plasmáticos reducidos de metadona. Esto puede resultar en eficacia reducida de las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y podría precipitar un síndrome de abstinencia. Monitoree de forma cercana los pacientes que reciben tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y cualquiera de estas terapias anti retrovirales en busca de evidencia de efectos de abstinencia y ajuste la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral en consecuencia.

Efectos de la metadona sobre los agentes anti retrovirales:

Didanosina y Estavudina: La evidencia experimental demostró que la metadona disminuyó el Área bajo la curva (AUC) concentración - tiempo y niveles pico para didanosina y estavudina, con una disminución más significativa para didanosina. La disposición de metadona no se alteró sustancialmente.

Zidovudina: La evidencia experimental demostró que la metadona incrementa el AUC de zidovudina, lo que podría resultar en efectos tóxicos.

Depresores del SNC:

El uso concomitante de metadona con otros depresores del SNC (por ejemplo sedantes, hipnóticos, anestésicos generales, anti eméticos, fenotiazinas, otros tranquilizantes, alcohol y medicamentos de abuso) puede incrementar el riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda o coma. Monitoree los pacientes que reciben depresores del SNC y tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral en busca de signos de depresión respiratoria e hipotensión. Cuando se considera dicha terapia combinada, reduzca la dosis inicial de uno o ambos agentes. Se han reportado muertes cuando metadona es sujeto de abuso en conjunto con benzodiacepina.

Agentes potencialmente arritmogénicos:

Monitoree de cerca los pacientes en busca de cambios en la conducción cardiaca cuando cualquier medicamento conocido por tener el potencial de prolongar el intervalo QT se prescribe en conjunto con tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral. Las interacciones farmacodinámicas pueden ocurrir con uso concomitante de tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y agentes potencialmente arritmogénicos tales como los anti arrítmicos clase I y III, algunos neurolépticos y antidepresivos tricíclicos, y bloqueadores del canal de calcio.

De manera similar, monitoree de cerca los pacientes cuando se prescriben las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral de manera concomitante con medicamentos capaces de inducir trastornos de electrolitos (hipomagnesemia, hipopotasemia) que pueden prolongar el intervalo QT, incluyendo diuréticos, laxantes y, en raros casos, hormonas mineralocorticoides.

Antagonistas, agonistas / antagonistas mixtos y agonistas parciales opioides:

Como con otros agonistas mu, los pacientes que se mantienen en metadona pueden experimentar síntomas de abstinencia cuando se les suministran antagonistas, agonistas / antagonistas mixtos y agonistas parciales de los opioides. Ejemplos de tales agentes son *naloxona*, *naltrexona*, *pentazocina*, *nalbufina*, *butorfanol*, y *buprenorfina*.

Antidepresivos:

Inhibidores de la Mono amino oxidasa (MAO): Dosis terapéuticas de meperidina han precipitado reacciones severas en pacientes que reciben simultáneamente inhibidores de la mono amino oxidasa o aquellos que han recibido tales agentes dentro de 14 días. Reacciones similares no han sido reportadas con metadona. Sin embargo, si el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral es necesario en tales pacientes, debería realizarse un ensayo de sensibilidad en el cual dosis repetidas pequeñas, en incremento, de tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral se administran durante el curso de varias horas mientras que se observan cuidadosamente la condición y signos vitales del paciente.

Desipramina: Los niveles sanguíneos de desipramina han incrementado con la administración simultánea de metadona.

Anti colinérgicos:

Los medicamentos anti colinérgicos y otros con actividad anti colinérgica, cuando se utilizan de manera simultánea con los opioides pueden resultar en un riesgo incrementado de retención urinaria y/o estreñimiento severo, lo cual puede llevar a íleo paralítico. Monitoree los pacientes en busca de señales de retención urinaria o motilidad

gástrica reducida cuando las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral se utilizan simultáneamente con medicamentos anti colinérgicos.
Interacciones con ensayos de laboratorio:

Estudios de medicamentos urinarios falsos positivos en cuanto a metadona han sido reportados para varios medicamentos que incluyen difenidramina, doxilamina, clomipramina, clorpromazina, tioridazina, quetiapina, y verapamilo.

Embarazo:

Embarazo categoría C:

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado sobre el uso de metadona en mujeres embarazadas. La metadona ha mostrado ser teratogénica en hámster a dosis 2 veces la dosis oral diaria en humanos (120 mg/día en una base mg/m²) y en ratones a dosis equivalentes a la dosis oral diaria en humanos (120 mg/día en una base mg/m²). El incremento de la mortalidad neonatal y diferencias significativas en ensayos de comportamiento se han reportado en la descendencia de roedores masculinos que fueron tratados con metadona antes del apareamiento cuando se compararon con animales control. La metadona se ha detectado en el fluido amniótico humano y en el plasma del cordón en concentraciones proporcionales al plasma materno y en orina de neonato a concentraciones más bajas que la correspondiente orina materna. Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral deberían utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Ajuste de la dosis durante el embarazo:

La disposición de la metadona oral se ha estudiado en aproximadamente 30 pacientes embarazadas en el 2do y 3er trimestre. La depuración corporal total de la metadona se incrementó en pacientes embarazadas en comparación con los mismos pacientes postparto o con mujeres no embarazadas dependientes de opioides. La vida media terminal de la metadona se disminuye durante el segundo y tercer trimestre. La disminución en la vida media plasmática y la depuración incrementada de la metadona resultan en niveles de metadona más bajos durante el embarazo lo que puede llevar a síntomas de abstinencia en algunas pacientes embarazadas. La dosificación puede tener que incrementarse o disminuir el intervalo de dosis en pacientes embarazadas que reciben tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral para alcanzar el efecto terapéutico.

Efectos sobre el neonato:

Acta No. 02 de 2015

Página 270 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Los bebés nacidos de madres que han tomado opioides regularmente antes del parto pueden ser físicamente dependientes. El inicio de los síntomas de abstinencia en los infantes es usualmente en los primeros días después del nacimiento. Monitoree al neonato en busca de signos y síntomas de abstinencia que incluyen: Irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome de abstinencia neonatal no siempre se correlaciona con la dosis materna o la duración de la exposición materna. La duración de los signos de abstinencia puede variar desde unos pocos días hasta semanas o incluso meses. No hay un consenso sobre el manejo apropiado de la abstinencia en infantes.

Datos en humanos:

Estudios reportados han comparado generalmente el beneficio de la metadona con el riesgo de la adicción no tratada a las drogas ilícitas. Se ha reportado que mujeres embarazadas involucradas en programas de mantenimiento con metadona tienen un cuidado prenatal significativamente mejorado que lleva a una incidencia significativamente reducida de complicaciones obstétricas y fetales y morbilidad y mortalidad neonatal cuando se compara con las mujeres que usan drogas ilícitas. Varios factores, que incluyen el uso materno de drogas ilícitas, nutrición, infección y circunstancias psicosociales, complican la interpretación de las investigaciones de los niños de mujeres que toman metadona durante el embarazo. La información se limita con respecto a la dosis y duración del uso de metadona durante el embarazo, y la mayoría de la exposición materna parece ocurrir después del primer trimestre del embarazo.

Una revisión de los datos publicados sobre experiencias con el uso de metadona durante el embarazo por parte del Sistema de información sobre teratogénicos (TERIS) concluyó que el uso materno de metadona durante el embarazo como parte de un régimen terapéutico supervisado, es poco probable que presente un riesgo teratogénico sustancial (cantidad y calidad de información valorada como “desde limitado hasta suficiente”). Sin embargo, la información es insuficiente para declarar que no hay ningún riesgo (TERIS, última revisión en Octubre de 2002). Una serie de casos retrospectivos de 101 mujeres embarazadas dependientes de opio que se sometieron a desintoxicación opioide interna con metadona no demostraron ningún riesgo incrementado de aborto en el segundo trimestre o parto prematuro en el tercer trimestre. Estudios recientes sugieren un riesgo incrementado de parto prematuro en mujeres dependientes de opioides expuestas a metadona durante el embarazo, aunque la presencia de factores de confusión hace difícil determinar una relación causal. Varios

Acta No. 02 de 2015

Página 271 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

estudios han sugerido que infantes nacidos de mujeres adictas a narcóticos, tratadas con metadona durante todo o parte del embarazo, se ha encontrado que presentan crecimiento fetal disminuido con disminución en peso, longitud y/o circunferencia craneal al nacer, en comparación con los controles. Este déficit de crecimiento no parece persistir en la infancia tardía. Se ha reportado que los niños expuestos de manera prenatal a la metadona muestran déficit persistente pero leve en el desempeño en los ensayos sicométricos y de comportamiento. Adicionalmente, varios estudios sugieren que los niños nacidos de mujeres dependientes de opioides expuestas a metadona durante el embarazo pueden tener un riesgo aumentado de anomalías de desarrollo visual; sin embargo, no se ha asignado una relación causal.

Existen informes conflictivos sobre si ocurre el síndrome de muerte infantil súbita con una incidencia aumentada en infantes nacidos de mujeres tratadas con metadona durante el embarazo. Ensayos anormales sin estrés para el feto se han reportado que ocurren con mayor frecuencia cuando el ensayo se realiza 1 a 2 horas después de una dosis de mantenimiento de metadona en el embarazo tardío en comparación con los controles.

Datos en animales:

La metadona no produjo efectos teratogénicos en modelos de rata o conejo. La metadona produjo efectos teratogénicos a continuación de grandes dosis, en cobayo, hámster y ratón. Un estudio publicado en hámsteres embarazadas indicó que una dosis subcutánea única de metadona en un rango entre 31 y 185 mg/kg (la dosis de 31 mg/kg es aproximadamente 2 veces una dosis oral diaria para humano de 120 mg/día en una base mg/m²) en el día 8 de gestación resultó en una disminución del número de fetos por camada y un incremento en el porcentaje de fetos que exhibían malformaciones congénitas descritas como exencefalia, craneosquisis, y “otras lesiones diversas”. La mayoría de las dosis ensayadas también resultó en muerte materna. En otro estudio, una dosis subcutánea única de 22 a 24 mg/kg de metadona (la exposición estimada fue aproximadamente equivalente a la dosis oral diaria humana de 120 mg/día en una base mg/m²) administrada en el día 9 de la gestación en ratones también produjo exencefalia en 11 % de los embriones. Sin embargo, no se reportó ningún efecto en ratas y conejos a dosis orales de hasta 40 mg/kg (la exposición estimada fue de aproximadamente 3 y 6 veces, respectivamente, una dosis oral diaria humana de 120 mg/día en una base mg/m²) administrada durante los días 6 a 15 y 6 a 18, respectivamente.

Los datos en animales publicados han reportado mortalidad neonatal incrementada en la descendencia de roedores macho que fueron tratados con metadona antes del apareamiento. En estos estudios, los roedores femeninos no fueron tratados con

Acta No. 02 de 2015

Página 272 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

metadona, indicando toxicidad de desarrollo mediada de manera paterna. Específicamente, la metadona administrada a la rata macho antes del apareo con hembras, no expuestas a metadona, resultó en una ganancia de peso disminuida en la progenie después del destete. La progenie macho demostró peso de timo reducido, mientras que la progenie hembra demostró pesos adrenales incrementados. Los ensayos de comportamiento de esta progenie, macho y hembra, reveló diferencias significativas en los ensayos de comportamiento en comparación con los animales control, sugiriendo que la exposición paterna a la metadona puede producir cambios fisiológicos y de comportamiento en la progenie en este modelo. Otros estudios en animales han reportado que la exposición perinatal a opioides que incluye metadona altera el desarrollo neuronal y el comportamiento en la descendencia. La exposición perinatal a metadona en ratas se ha vinculado a alteraciones en la capacidad de aprendizaje, actividad motora, regulación térmica, respuestas nociceptivas y sensibilidad a los medicamentos.

Datos adicionales de animales demuestran evidencia de cambios neuro químicos en el cerebro de la descendencia tratada con metadona, que incluye cambios en los sistemas colinérgico, dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico. Estudios demostraron que el tratamiento con metadona de rata macho durante 21 a 32 días antes del apareo con hembras no expuestas a metadona no produjo ningún efecto adverso, sugiriendo que el tratamiento prolongado con metadona de la rata macho resultó en tolerancia a la toxicidad de desarrollo observada en la progenie. Estudios mecánicos en este modelo de ratas sugieren que los efectos del desarrollo de metadona “paterna” sobre la progenie parecen deberse a producción disminuida de testosterona. Estos datos en animales reflejan los hallazgos clínicos reportados de niveles disminuidos de testosterona en machos humanos en terapia de mantenimiento de metadona para adicción a opioides y en machos que reciben opioides intra espinales crónicos.

Datos adicionales han sido publicados indicando que el tratamiento con metadona de ratas macho (una vez al día por tres días consecutivos) aumentó la letalidad embrionaria y la mortalidad neonatal. El examen de contenido uterino de hembras de ratón no expuestas a metadona cruzadas con ratones tratados con metadona indicó que el tratamiento con metadona produjo un incremento en la tasa de muertes pre implante en todos los estados post meiosis.

Parto y trabajo de parto:

La metadona no se utiliza en mujeres durante e inmediatamente antes del parto. Los analgésicos opioides pueden prolongar el parto reduciendo temporalmente la fuerza, duración y frecuencia de las contracciones uterinas. Sin embargo este efecto no es

consistente y puede desviarse mediante una frecuencia incrementada de dilatación cervical, lo cual tiende a acortar el trabajo de parto.

Los opioides con propiedades mixtas agonista / antagonista no deberían utilizarse para el control del dolor durante el parto en pacientes tratadas de manera crónica con metadona ya que puede precipitar abstinencia aguda.

Los opioides cruzan la placenta y pueden producir depresión respiratoria y efectos psicofisiológicos en neonatos. Observe de manera cercana a los neonatos cuyas madres recibieron analgésicos opioides durante el parto en busca de signos de depresión respiratoria. Un antagonista opioide, tal como naloxona, debería estar disponible para revertir depresión respiratoria inducida por opioides en el neonato.

Madres lactantes:

La metadona se secreta en la leche humana. A dosis orales maternas de 10 a 80 mg/día, las concentraciones de metadona desde 50 hasta 570 mcg/L han sido reportadas en leche, las cuales, en la mayoría de muestras, fueron más bajas que las concentraciones del medicamento en el suero materno en el estado estable. Niveles pico de metadona en leche ocurren aproximadamente 4 a 5 horas después de una dosis oral. Con base en un consumo de leche promedio de 150 mL/kg/día, un infante podría consumir aproximadamente 17.4 mcg/kg/día, lo cual es aproximadamente 2 a 3 % de la dosis oral materna. Se ha detectado metadona en concentraciones plasmáticas muy bajas en algunos infantes cuyas madres estaban tomando metadona. Se han reportado casos de sedación y depresión respiratoria en infantes expuestos a metadona a través de la leche materna. Debería ejercerse precaución cuando se administran las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral a una mujer lactante.

Advierta a las mujeres que están siendo tratadas con tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y quienes están lactando, o expresan un deseo de lactar, sobre la presencia de metadona en leche humana. Instruya a las madres lactantes cómo identificar la depresión respiratoria y sedación en sus bebés y cuándo puede ser necesario entrar en contacto con el proveedor del cuidado de la salud o buscar cuidado médico inmediato. Infantes lactantes de madres que utilizan metadona deberían destetarse gradualmente para evitar el desarrollo de síntomas de abstinencia en el infante.

Uso pediátrico:

La seguridad, efectividad y farmacocinética de la metadona en pacientes pediátricos por debajo de la edad de 18 años no ha sido establecida.

Uso geriátrico:

Estudios clínicos de metadona no incluyen suficiente número de sujetos con edades de 65 y mayores para determinar si responden de manera diferente en comparación a sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas reportadas no identifican diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y más jóvenes. En general, inicie a los pacientes ancianos en el extremo más bajo del rango de dosificación, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida y de enfermedad concomitante u otra terapia de medicamentos en pacientes geriátricos. Monitoree de forma cercana a los pacientes ancianos en busca de signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos:

El uso clínico materno de metadona durante el embarazo puede afectar al feto con subsiguientes signos de abstinencia. El síndrome de abstinencia neonatal se presenta como irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anormal, llanto de tono alto, temblores, vómito, diarrea y falla en ganar peso. La activación, duración y severidad del síndrome de abstinencia en el neonato varía con base en el medicamento utilizado, la duración de uso, la dosis del último uso materno y la tasa de eliminación del medicamento por parte del neonato. El síndrome de abstinencia a opiáceos en neonatos, de manera diferente al síndrome de abstinencia a opiáceos en adultos, puede ser potencialmente fatal y debería tratarse de acuerdo a protocolos desarrollados por expertos en neonatología.

Disfunción renal:

La farmacocinética de la metadona no se ha evaluado extensamente en pacientes con insuficiencia renal. Puesto que la metadona no metabolizada y sus metabolitos se excretan en la orina hasta un grado variable, inicie estos pacientes en dosis más bajas y con intervalos de dosificación más largos y titule lentamente mientras monitorea cuidadosamente los signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

Disfunción hepática:

La farmacocinética de la metadona no se ha evaluado extensamente en pacientes con insuficiencia hepática. La metadona se metaboliza por ruta hepática; por lo tanto, los pacientes con disfunción hepática pueden estar en riesgo de exposición sistémica aumentada a la metadona después de dosificación múltiple. Inicie estos pacientes en dosis más bajas y titule lentamente mientras monitorea cuidadosamente en busca de signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo:

Embarazo categoría C:

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado sobre el uso de metadona en mujeres embarazadas. La metadona ha mostrado ser teratogénica en hámster a dosis 2 veces la dosis oral diaria en humanos (120 mg/día en una base mg/m²) y en ratones a dosis equivalentes a la dosis oral diaria en humanos (120 mg/día en una base mg/m²). El incremento de la mortalidad neonatal y diferencias significativas en ensayos de comportamiento se han reportado en la descendencia de roedores masculinos que fueron tratados con metadona antes del apareamiento cuando se compararon con animales control. La metadona se ha detectado en el fluido amniótico humano y en el plasma del cordón en concentraciones proporcionales al plasma materno y en orina de neonato a concentraciones más bajas que la correspondiente orina materna. Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral deberían utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Ajuste de la dosis durante el embarazo:

La disposición de la metadona oral se ha estudiado en aproximadamente 30 pacientes embarazadas en el 2do y 3er trimestre. La depuración corporal total de la metadona se incrementó en pacientes embarazadas en comparación con los mismos pacientes postparto o con mujeres no embarazadas dependientes de opioides. La vida media terminal de la metadona se disminuye durante el segundo y tercer trimestre. La disminución en la vida media plasmática y la depuración incrementada de la metadona resultan en niveles de metadona más bajos durante el embarazo lo que puede llevar a síntomas de abstinencia en algunas pacientes embarazadas. La dosificación puede tener que incrementarse o disminuir el intervalo de dosis en pacientes embarazadas que reciben tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral para alcanzar el efecto terapéutico.

Efectos sobre el neonato:

Los bebés nacidos de madres que han tomado opioides regularmente antes del parto pueden ser físicamente dependientes. El inicio de los síntomas de abstinencia en los infantes es usualmente en los primeros días después del nacimiento. Monitoree al neonato en busca de signos y síntomas de abstinencia que incluyen: Irritabilidad y llanto

Acta No. 02 de 2015

Página 276 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome de abstinencia neonatal no siempre se correlaciona con la dosis materna o la duración de la exposición materna. La duración de los signos de abstinencia puede variar desde unos pocos días hasta semanas o incluso meses. No hay un consenso sobre el manejo apropiado de la abstinencia en infantes.

Datos en humanos:

Estudios reportados han comparado generalmente el beneficio de la metadona con el riesgo de la adicción no tratada a las drogas ilícitas. Se ha reportado que mujeres embarazadas involucradas en programas de mantenimiento con metadona tienen un cuidado prenatal significativamente mejorado que lleva a una incidencia significativamente reducida de complicaciones obstétricas y fetales y morbilidad y mortalidad neonatal cuando se compara con las mujeres que usan drogas ilícitas. Varios factores, que incluyen el uso materno de drogas ilícitas, nutrición, infección y circunstancias psicosociales, complican la interpretación de las investigaciones de los niños de mujeres que toman metadona durante el embarazo. La información se limita con respecto a la dosis y duración del uso de metadona durante el embarazo, y la mayoría de la exposición materna parece ocurrir después del primer trimestre del embarazo.

Una revisión de los datos publicados sobre experiencias con el uso de metadona durante el embarazo por parte del Sistema de información sobre teratogénicos (TERIS) concluyó que el uso materno de metadona durante el embarazo como parte de un régimen terapéutico supervisado, es poco probable que presente un riesgo teratogénico sustancial (cantidad y calidad de información valorada como “desde limitado hasta suficiente”). Sin embargo, la información es insuficiente para declarar que no hay ningún riesgo (TERIS, última revisión en Octubre de 2002). Una serie de casos retrospectivos de 101 mujeres embarazadas dependientes de opio que se sometieron a desintoxicación opioide interna con metadona no demostraron ningún riesgo incrementado de aborto en el segundo trimestre o parto prematuro en el tercer trimestre. Estudios recientes sugieren un riesgo incrementado de parto prematuro en mujeres dependientes de opioides expuestas a metadona durante el embarazo, aunque la presencia de factores de confusión hace difícil determinar una relación causal. Varios estudios han sugerido que infantes nacidos de mujeres adictas a narcóticos, tratadas con metadona durante todo o parte del embarazo, se ha encontrado que presentan crecimiento fetal disminuido con disminución en peso, longitud y/o circunferencia craneal al nacer, en comparación con los controles. Este déficit de crecimiento no parece persistir en la infancia tardía. Se ha reportado que los niños expuestos de

manera prenatal a la metadona muestran déficit persistente pero leve en el desempeño en los ensayos sicométricos y de comportamiento. Adicionalmente, varios estudios sugieren que los niños nacidos de mujeres dependientes de opioides expuestas a metadona durante el embarazo pueden tener un riesgo aumentado de anomalías de desarrollo visual; sin embargo, no se ha asignado una relación causal.

Existen informes conflictivos sobre si ocurre el síndrome de muerte infantil súbita con una incidencia aumentada en infantes nacidos de mujeres tratadas con metadona durante el embarazo. Ensayos anormales sin estrés para el feto se han reportado que ocurren con mayor frecuencia cuando el ensayo se realiza 1 a 2 horas después de una dosis de mantenimiento de metadona en el embarazo tardío en comparación con los controles.

Datos en animales:

La metadona no produjo efectos teratogénicos en modelos de rata o conejo. La metadona produjo efectos teratogénicos a continuación de grandes dosis, en cobayo, hámster y ratón. Un estudio publicado en hámsteres embarazadas indicó que una dosis subcutánea única de metadona en un rango entre 31 y 185 mg/kg (la dosis de 31 mg/kg es aproximadamente 2 veces una dosis oral diaria para humano de 120 mg/día en una base mg/m²) en el día 8 de gestación resultó en una disminución del número de fetos por camada y un incremento en el porcentaje de fetos que exhibían malformaciones congénitas descritas como exencefalia, craneosquisis, y “otras lesiones diversas”. La mayoría de las dosis ensayadas también resultó en muerte materna. En otro estudio, una dosis subcutánea única de 22 a 24 mg/kg de metadona (la exposición estimada fue aproximadamente equivalente a la dosis oral diaria humana de 120 mg/día en una base mg/m²) administrada en el día 9 de la gestación en ratones también produjo exencefalia en 11 % de los embriones. Sin embargo, no se reportó ningún efecto en ratas y conejos a dosis orales de hasta 40 mg/kg (la exposición estimada fue de aproximadamente 3 y 6 veces, respectivamente, una dosis oral diaria humana de 120 mg/día en una base mg/m²) administrada durante los días 6 a 15 y 6 a 18, respectivamente.

Los datos en animales publicados han reportado mortalidad neonatal incrementada en la descendencia de roedores macho que fueron tratados con metadona antes del apareamiento. En estos estudios, los roedores femeninos no fueron tratados con metadona, indicando toxicidad de desarrollo mediada de manera paterna. Específicamente, la metadona administrada a la rata macho antes del apareo con hembras, no expuestas a metadona, resultó en una ganancia de peso disminuida en la progenie después del destete. La progenie macho demostró peso de timo reducido, mientras que la progenie hembra demostró pesos adrenales incrementados. Los

ensayos de comportamiento de esta progenie, macho y hembra, reveló diferencias significativas en los ensayos de comportamiento en comparación con los animales control, sugiriendo que la exposición paterna a la metadona puede producir cambios fisiológicos y de comportamiento en la progenie en este modelo. Otros estudios en animales han reportado que la exposición perinatal a opioides que incluye metadona altera el desarrollo neuronal y el comportamiento en la descendencia. La exposición perinatal a metadona en ratas se ha vinculado a alteraciones en la capacidad de aprendizaje, actividad motora, regulación térmica, respuestas nociceptivas y sensibilidad a los medicamentos.

Datos adicionales de animales demuestran evidencia de cambios neuro químicos en el cerebro de la descendencia tratada con metadona, que incluye cambios en los sistemas colinérgico, dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico. Estudios demostraron que el tratamiento con metadona de rata macho durante 21 a 32 días antes del apareo con hembras no expuestas a metadona no produjo ningún efecto adverso, sugiriendo que el tratamiento prolongado con metadona de la rata macho resultó en tolerancia a la toxicidad de desarrollo observada en la progenie. Estudios mecánicos en este modelo de ratas sugieren que los efectos del desarrollo de metadona “paterna” sobre la progenie parecen deberse a producción disminuida de testosterona. Estos datos en animales reflejan los hallazgos clínicos reportados de niveles disminuidos de testosterona en machos humanos en terapia de mantenimiento de metadona para adicción a opioides y en machos que reciben opioides intra espinales crónicos.

Datos adicionales han sido publicados indicando que el tratamiento con metadona de ratas macho (una vez al día por tres días consecutivos) aumentó la letalidad embrionaria y la mortalidad neonatal. El examen de contenido uterino de hembras de ratón no expuestas a metadona cruzadas con ratones tratados con metadona indicó que el tratamiento con metadona produjo un incremento en la tasa de muertes pre implante en todos los estados post meiosis.

Parto y trabajo de parto:

La metadona no se utiliza en mujeres durante e inmediatamente antes del parto. Los analgésicos opioides pueden prolongar el parto reduciendo temporalmente la fuerza, duración y frecuencia de las contracciones uterinas. Sin embargo este efecto no es consistente y puede desviarse mediante una frecuencia incrementada de dilatación cervical, lo cual tiende a acortar el trabajo de parto.

Los opioides con propiedades mixtas agonista / antagonista no deberían utilizarse para el control del dolor durante el parto en pacientes tratadas de manera crónica con metadona ya que puede precipitar abstinencia aguda.

Los opioides cruzan la placenta y pueden producir depresión respiratoria y efectos psico fisiológicos en neonatos. Observe de manera cercana a los neonatos cuyas madres recibieron analgésicos opioides durante el parto en busca de signos de depresión respiratoria. Un antagonista opioide, tal como naloxona, debería estar disponible para revertir depresión respiratoria inducida por opioides en el neonato.

Madres lactantes:

La metadona se secreta en la leche humana. A dosis orales maternas de 10 a 80 mg/día, las concentraciones de metadona desde 50 hasta 570 mcg/L han sido reportadas en leche, las cuales, en la mayoría de muestras, fueron más bajas que las concentraciones del medicamento en el suero materno en el estado estable. Niveles pico de metadona en leche ocurren aproximadamente 4 a 5 horas después de una dosis oral. Con base en un consumo de leche promedio de 150 mL/kg/día, un infante podría consumir aproximadamente 17.4 mcg/kg/día, lo cual es aproximadamente 2 a 3 % de la dosis oral materna. Se ha detectado metadona en concentraciones plasmáticas muy bajas en algunos infantes cuyas madres estaban tomando metadona. Se han reportado casos de sedación y depresión respiratoria en infantes expuestos a metadona a través de la leche materna. Debería ejercerse precaución cuando se administran las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral a una mujer lactante.

Advierta a las mujeres que están siendo tratadas con tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y quienes están lactando, o expresan un deseo de lactar, sobre la presencia de metadona en leche humana. Instruya a las madres lactantes cómo identificar la depresión respiratoria y sedación en sus bebés y cuándo puede ser necesario entrar en contacto con el proveedor del cuidado de la salud o buscar cuidado médico inmediato. Infantes lactantes de madres que utilizan metadona deberían destetarse gradualmente para evitar el desarrollo de síntomas de abstinencia en el infante.

Uso pediátrico:

La seguridad, efectividad y farmacocinética de la metadona en pacientes pediátricos por debajo de la edad de 18 años no ha sido establecida.

Uso geriátrico:

Estudios clínicos de metadona no incluyen suficiente número de sujetos con edades de 65 y mayores para determinar si responden de manera diferente en comparación a sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas reportadas no identifican diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y más jóvenes. En general, inicie a los pacientes ancianos en el extremo más bajo del rango de dosificación, teniendo en

cuenta la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida y de enfermedad concomitante u otra terapia de medicamentos en pacientes geriátricos. Monitoree de forma cercana a los pacientes ancianos en busca de signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos:

El uso clínico materno de metadona durante el embarazo puede afectar al feto con subsiguientes signos de abstinencia. El síndrome de abstinencia neonatal se presenta como irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anormal, llanto de tono alto, temblores, vómito, diarrea y falla en ganar peso. La activación, duración y severidad del síndrome de abstinencia en el neonato varía con base en el medicamento utilizado, la duración de uso, la dosis del último uso materno y la tasa de eliminación del medicamento por parte del neonato. El síndrome de abstinencia a opiáceos en neonatos, de manera diferente al síndrome de abstinencia a opiáceos en adultos, puede ser potencialmente fatal y debería tratarse de acuerdo a protocolos desarrollados por expertos en neonatología.

Disfunción renal:

La farmacocinética de la metadona no se ha evaluado extensamente en pacientes con insuficiencia renal. Puesto que la metadona no metabolizada y sus metabolitos se excretan en la orina hasta un grado variable, inicie estos pacientes en dosis más bajas y con intervalos de dosificación más largos y titule lentamente mientras monitorea cuidadosamente los signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

Disfunción hepática:

La farmacocinética de la metadona no se ha evaluado extensamente en pacientes con insuficiencia hepática. La metadona se metaboliza por ruta hepática; por lo tanto, los pacientes con disfunción hepática pueden estar en riesgo de exposición sistémica aumentada a la metadona después de dosificación múltiple. Inicie estos pacientes en dosis más bajas y titule lentamente mientras monitorea cuidadosamente en busca de signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información para el prescriptor versión 2

Nueva Dosificación y Administración:

Considere los siguientes factores importantes que diferencian la metadona de otros opioides:

- El efecto depresivo respiratorio pico de la metadona ocurre posteriormente y persiste durante más tiempo que su efecto farmacológico pico.
- Un alto grado de tolerancia a opioides no elimina la posibilidad de sobredosis de metadona, iatrogénica o de otra forma. Se han reportado muertes durante el cambio a metadona de tratamiento crónico de alta dosis con otros agonistas opioides y durante la iniciación de tratamiento de adicción con metadona en sujetos que previamente abusaron de altas dosis de otros agonistas opioides.
- Existe una alta variabilidad entre pacientes en la absorción, metabolismo y potencia analgésica relativa. Los cocientes de conversión basados en la población entre metadona y otros opioides no son exactos cuando se aplican a individuos.
- Con dosificación repetida, la metadona se retiene en el hígado y luego se libera lentamente, prolongando la duración de la toxicidad potencial.
- Las concentraciones plasmáticas en el estado estable no se alcanzan hasta 3 a 5 días después de la iniciación de la dosificación.
- La metadona tiene un estrecho índice terapéutico, especialmente cuando se combina con otros medicamentos.

Inducción / dosificación inicial para desintoxicación y tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos:

Para desintoxicación y mantenimiento de la dependencia a opioides, debería administrarse la metadona de acuerdo con los estándares de tratamiento citados en 42 CFR Sección 8.12, que incluye limitaciones sobre administración sin supervisión.

Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral se pretenden para dispersión en un líquido inmediatamente antes de la administración oral de la dosis prescrita. Las tabletas no deberían masticarse o tragarse antes de dispersarlas en líquido. Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral están marcadas en cruz, permitiendo un ajuste de dosificación flexible. Cada tableta puede romperse o cortarse en la mitad para producir dos dosis de 20 mg, o en cuartos para producir cuatro dosis de 10 mg.

Previo a la administración, la dosis deseada de tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral debería dispersarse en aproximadamente 120 ml (4 onzas) de agua, jugo de naranja, u otra bebida de fruta ácida previo a la toma. El clorhidrato de metadona es muy soluble en agua, pero hay algunos excipientes insolubles que pueden no disolverse completamente. Si permanece residuo en el vaso después de la administración inicial, debería adicionarse una pequeña cantidad de líquido y la mezcla resultante administrarse al paciente.

Administre la dosis inicial de metadona bajo supervisión, cuando no haya señales de sedación o intoxicación, y el paciente muestre síntomas de abstinencia. Una dosis única inicial de 20 a 30 mg de metadona frecuentemente será suficiente para suprimir los síntomas de abstinencia. La dosis inicial no debería exceder los 30 mg.

Para hacer ajustes de dosificación del mismo día, haga que el paciente espere entre 2 y 4 horas para evaluación posterior, cuando se hayan alcanzado los niveles pico. Suministre 5 a 10 mg adicionales de metadona si los síntomas de abstinencia no se han suprimido o si los síntomas aparecen de nuevo.

La dosis diaria total de metadona en el primer día de tratamiento no debería exceder usualmente los 40 mg. Ajuste la dosis durante la primera semana de tratamiento con base en el control de síntomas de abstinencia en el momento de la actividad pico esperada (por ejemplo 2 a 4 horas después de la dosificación). Cuando se ajuste la dosis, tenga en mente que la metadona se acumulará durante los primeros días de dosificación; han ocurrido muertes en el tratamiento temprano debido a los efectos acumulativos. Debido a que las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden administrarse solamente en incrementos de 10 mg, las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden no ser el producto apropiado para dosificación inicial en muchos pacientes. Instruya a los pacientes que la dosis “durará” por un período más largo de tiempo a medida que los depósitos de metadona en el tejido se acumulan.

Utilice dosis iniciales más bajas para pacientes cuya tolerancia se espera que sea baja al ingresar al tratamiento. Cualquier paciente que no haya tomado opioides por más de 5 días puede ya no ser tolerante. No determine las dosis iniciales con base en los episodios de tratamiento previos o los dólares gastados por día en uso de drogas ilícitas. También considere medicamentos simultáneos y la condición general y estatus médico del paciente al seleccionar la dosis inicial.

Desintoxicación a corto plazo:

Durante un breve curso de estabilización seguido por un período de abstinencia supervisada médicamente, titule el paciente hasta una dosis diaria total de cerca de 40 mg en dosis divididas para alcanzar un nivel de estabilización adecuado. Después de 2 a 3 días de estabilización, disminuya gradualmente la dosis de metadona. Disminuya la dosis de metadona en una base diaria o a intervalos de 2 días, manteniendo la cantidad de metadona suficiente para mantener los síntomas de abstinencia en un nivel tolerable. Pacientes hospitalizados pueden tolerar una reducción diaria de 20 % de la dosis diaria total. Los pacientes ambulatorios pueden necesitar una programación más lenta. Debido a que las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden administrarse solamente en incrementos de 10 mg, tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden no ser el producto apropiado para reducción de dosis gradual en muchos pacientes.

Titulación y tratamiento de mantenimiento de dependencia a opioides:

Titule los pacientes en tratamiento de mantenimiento hasta una dosis que evite los síntomas de abstinencia de opiáceos durante 24 horas, reduzca la necesidad o ansia por el medicamento, y bloquee o atenúe los efectos eufóricos de los opioides auto administrados asegurando que el paciente es tolerante a los efectos sedantes de la metadona. Más comúnmente, la estabilidad clínica se alcanza a dosis entre 80 y 120 mg/día.

Abstinencia supervisada médicamente después de un periodo de tratamiento de mantenimiento para adicción a opiáceos:

Existe una variabilidad considerable en la tasa apropiada de disminución de metadona en pacientes que escogen la abstinencia supervisada médicamente del tratamiento con metadona. Las reducciones de dosis deberían generalmente ser menores al 10 % de la tolerancia establecida o dosis de mantenimiento, e intervalos de 10 a 14 días deberían transcurrir entre las reducciones de dosis. Debido a que las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden administrarse solamente en incrementos de 10 mg, éste puede no ser el producto apropiado para reducción de dosis gradual en muchos pacientes. Advierta a los pacientes del alto riesgo de recaída al uso de drogas ilícitas asociado con la suspensión del tratamiento de mantenimiento con metadona.

Riesgo de recaída en pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona de adicción a opioides:

La abrupta suspensión de opioides puede llevar a síntomas de abstinencia de opioides. Los síntomas de abstinencia de opiáceos se han asociado con un riesgo incrementado de recaída al uso de drogas ilícitas en pacientes susceptibles.

Consideraciones para el manejo de dolor agudo durante el tratamiento de mantenimiento con metadona:

Los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona por dependencia a opioides quienes experimenten trauma físico, dolor post operatorio u otro dolor agudo no puede esperarse que deriven la analgesia de su dosis existente de metadona. A tales pacientes se les debería administrar analgésicos, incluyendo opioides, en dosis que podrían de otra forma indicarse para pacientes no tratados con metadona con condiciones de dolor similares. Cuando se requieren opioides para el manejo de dolor agudo en pacientes en mantenimiento con metadona, se requerirán dosis más frecuentes y/o más altas de lo que sería el caso para pacientes no tolerantes debido a la tolerancia opioide inducida por la metadona.

Ajuste de dosificación durante el embarazo:

La depuración de metadona puede incrementarse durante el embarazo. Durante el embarazo, una dosis de metadona para una mujer tendría que incrementarse o disminuir el intervalo de dosificación. La metadona debería utilizarse en el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

-Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones:

Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral se contraindican en pacientes con:

- Depresión respiratoria significativa
- Asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación
- Sospecha o conocimiento de íleo paralítico
- Hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona o a cualquier otro ingrediente en las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

Advertencias y precauciones:

Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral son solamente para administración oral. La preparación no debe inyectarse. La metadona debería mantenerse fuera del alcance de los niños para evitar la ingestión accidental.

- Depresión respiratoria potencialmente fatal

La depresión respiratoria es el riesgo principal de la metadona. La depresión respiratoria, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. La depresión respiratoria a partir de opioides se manifiesta por una urgencia reducida de respirar y una tasa disminuida de respiración, asociada frecuentemente con un patrón de respiración “de suspiros” (respiraciones profundas separadas por causas anormalmente largas). La retención de dióxido de carbono (CO₂) a partir de depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar el efecto sedante de los opioides. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de apoyo y uso de antagonistas opioides dependiendo del estatus clínico del paciente.

Aunque la depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de metadona, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o a continuación de un incremento en la dosis. El efecto depresor respiratorio pico de la metadona ocurre más tarde, y persiste por más tiempo que el efecto analgésico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial. Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con metadona y a continuación de los incrementos de dosis.

Instruya a los pacientes en contra del uso por parte de individuos diferentes al paciente para el cual se prescribió la metadona y a mantener la metadona fuera del alcance de los niños, ya que el uso inapropiado puede resultar en depresión respiratoria fatal.

Para reducir adicionalmente el riesgo de depresión respiratoria, considere lo siguiente:

Los pacientes tolerantes a otros opioides pueden ser tolerantes a la metadona, de forma incompleta. La tolerancia cruzada incompleta es de particular preocupación para pacientes tolerantes a otros agonistas opioides mu que se están cambiando a tratamiento con metadona, haciendo de esta forma compleja

la determinación de la dosificación durante el cambio de tratamiento opioide. Se han reportado muertes durante el cambio de tratamiento crónico, de alta dosis con otros agonistas opioides.

La dosificación apropiada y la titulación son esenciales y la metadona debería ser prescrita solamente por profesionales del cuidado de la salud que tengan conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de la metadona.

Metadona se contraindica en pacientes con depresión respiratoria y en pacientes con condiciones que incrementen el riesgo de depresión respiratoria potencialmente.

- Prolongación del intervalo QT potencialmente fatal

Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia grave (torsades de pointes) han sido observados durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamiento con dosis más altas (> 200 mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes siendo tratados por dolor con grandes dosis diarias múltiples de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis comúnmente utilizadas para tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos. En la mayoría de los pacientes en las dosis más bajas usualmente utilizadas para mantenimiento, medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona presenta el potencial de efectos de conducción cardíaca adversos en algunos pacientes. Los efectos de la metadona sobre el intervalo QT se han confirmado en estudios de laboratorio *in vivo*, y la metadona ha mostrado inhibir los canales de potasio cardíacos en estudios *in vitro*.

Monitoree, de forma cercana, a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardíaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), una historia de anomalías de conducción cardíaca, y aquellos que toman medicación que afecte la conducción cardíaca. La prolongación del intervalo QT también ha sido reportada en pacientes sin historia cardíaca previa quienes han recibido altas dosis de metadona.

Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QT mientras que están en tratamiento con las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral en busca de presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardíacos, medicamentos que podrían

Acta No. 02 de 2015

Página 287 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

causar anormalidades de electrolitos, y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona.

Solamente inicie la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo QT y desarrollo de disrritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona. El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

- **Exposición accidental**

La ingestión accidental de tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral, especialmente por parte de niños, puede resultar en una sobredosis fatal de metadona. Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral deberían mantenerse fuera del alcance de los niños para evitar la ingestión accidental.

- **Abuso potencial**

Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral contienen metadona, un agonista opiode y una sustancia controlada por la Lista II. La metadona puede ser sujeta a abuso de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Los agonistas de opioides son buscados por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal. Entre en contacto con la Junta de licenciamiento profesional estatal o la autoridad estatal para sustancias controladas en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto.

- **Pacientes ancianos, caquéticos y debilitados**

La depresión respiratoria potencialmente fatal es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada debido a almacenamiento deficiente de grasa, pérdida muscular o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más saludables. Monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y cuando las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral se suministren de manera concomitante con otros medicamentos que deprimen la respiración.

- Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica

Monitoree los pacientes con enfermedad pulmonar crónica obstructiva significativa o *cor pulmonale*, y pacientes que presenten una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente en busca de depresión respiratoria, particularmente cuando se inicie la terapia y se titulen con las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral, ya que en estos pacientes, incluso dosis terapéuticas usuales de metadona pueden disminuir el control respiratorio hasta el punto de apnea.

- Interacciones con depresores del sistema nervioso central y drogas ilícitas

La hipotensión, sedación profunda, coma o depresión respiratoria pueden resultar si se utiliza metadona de manera simultánea con alcohol u otros depresores del SNC (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opioides). Al considerar el uso de tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral en un paciente que toma un depresor del SNC, valore la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, incluyendo el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del SNC. Adicionalmente, evalúe el uso, por parte del paciente, de alcohol o drogas ilícitas que causen depresión del SNC. Si la terapia con metadona debe iniciarse en un paciente que toma un depresor del SNC, inicie con una dosis de metadona más baja de lo usual y monitoree los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, y considere utilizar una dosis más baja del depresor del SNC concomitante.

Las muertes asociadas con uso ilícito de metadona frecuentemente involucran abuso concomitante de benzodiacepina.

- Efecto hipotensor

La metadona puede causar hipotensión severa que incluye hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo incrementado en pacientes cuya capacidad de mantener la presión sanguínea normal está comprometida por un volumen sanguíneo reducido o administración concomitante de ciertos medicamentos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes en busca de señales de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

- **Uso en pacientes con herida en la cabeza o presión intracraneal aumentada**

Monitoree los pacientes que toman tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral quienes podrían ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂ (por ejemplo, aquellos con evidencia de presión intracraneal aumentada o tumores cerebrales) en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando inician la terapia con metadona. La metadona puede reducir el control respiratorio, y la resultante retención de CO₂ puede incrementar adicionalmente la presión intracraneal. Los opioides pueden también enmascarar el curso clínico en un paciente con una herida en la cabeza.

Evite el uso de metadona en pacientes con conciencia impedida o coma.

- **Uso en pacientes con condiciones gastrointestinales**

Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral se contraindican en pacientes con íleo paralítico. Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral en pacientes con otra obstrucción gastrointestinal.

La metadona puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Monitoree los pacientes con enfermedad del tracto biliar, que incluye pancreatitis aguda, en busca de síntomas de empeoramiento. Los opioides pueden causar incrementos en amilasa sérica.

- **Uso en pacientes con trastornos convulsivos o convulsiones**

La metadona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede inducir o agravar ataques en algunos entornos clínicos. Monitoree los pacientes con una historia de trastornos convulsivos en busca de control empeorado de las convulsiones durante la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

- **Evitar la abstinencia**

Evite el uso de analgésicos agonistas parciales o mixtos agonista / antagonista (es decir, buprenorfina, pentazocina, nalbufina, y butorfanol) en pacientes quienes hayan recibido o estén recibiendo un curso de terapia con un analgésico agonista completamente opioide, incluyendo metadona. En estos pacientes, los analgésicos mixtos agonista / antagonista o agonista parcial pueden precipitar síntomas de abstinencia.

Al suspender las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

- Conducir y operar maquinaria

La metadona puede impedir las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un carro u operar maquinaria. Advierta a los pacientes para que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

Interacciones con medicamentos:

Interacciones con el citocromo P450:

La metadona sufre N desmetilación hepática por parte de las iso formas del citocromo P450 (CYP), principalmente CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, y en una menor extensión por CYP2C9 y CYP2D6.

Inductores del citocromo P450:

El uso simultáneo de metadona y medicamentos que inducen las enzimas del citocromo P450 (tales como rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, y la hierba de San Juan) pueden resultar en una eficacia reducida de metadona y podrían precipitar un síndrome de abstinencia. Monitoree de forma cercana a los pacientes que reciben tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y un inductor enzimático en busca de signos de abstinencia y ajuste la dosis de metadona en consecuencia.

Inhibidores del citocromo P450:

La coadministración de medicamentos que inhiben CYP3A4 (tales como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, eritromicina, telitromicina) y/o medicamentos que inhiben CYP2C9 (tales como sertralina y fluvoxamina) pueden causar una disminución en la depuración de metadona, lo cual podría incrementar o prolongar los efectos adversos del medicamento y puede causar depresión respiratoria fatal. Monitoree de forma cercana a los pacientes en busca de signos de depresión respiratoria o del sistema nervioso central cuando las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral se prescriben con un inhibidor de CYP3A4 y reduzca la dosis si es necesario.

Efectos paradójicos de los agentes anti retrovirales sobre la metadona:

Acta No. 02 de 2015

Página 291 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El uso simultáneo de ciertos inhibidores de proteasa con actividad inhibitoria CYP3A4, solos y en combinación, tales como abacavir, amprenavir, darunavir+ritonavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, telaprevir, lopinavir+ritonavir, saquinavir+ritonavir, y tipranvir+ritonavir, ha resultado en depuración incrementada o niveles plasmáticos reducidos de metadona. Esto puede resultar en eficacia reducida de las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y podría precipitar un síndrome de abstinencia. Monitoree de forma cercana los pacientes que reciben tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y cualquiera de estas terapias anti retrovirales en busca de evidencia de efectos de abstinencia y ajuste la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral en consecuencia.

Efectos de la metadona sobre los agentes anti retrovirales:

Didanosina y Estavudina: La evidencia experimental demostró que la metadona disminuyó el Área bajo la curva (AUC) concentración - tiempo y niveles pico para didanosina y estavudina, con una disminución más significativa para didanosina. La disposición de metadona no se alteró sustancialmente.

Zidovudina: La evidencia experimental demostró que la metadona incrementa el AUC de zidovudina, lo que podría resultar en efectos tóxicos.

Depresores del SNC:

El uso concomitante de metadona con otros depresores del SNC (por ejemplo sedantes, hipnóticos, anestésicos generales, anti eméticos, fenotiazinas, otros tranquilizantes, alcohol y medicamentos de abuso) puede incrementar el riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda o coma. Monitoree los pacientes que reciben depresores del SNC y tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral en busca de signos de depresión respiratoria e hipotensión. Cuando se considera dicha terapia combinada, reduzca la dosis inicial de uno o ambos agentes. Se han reportado muertes cuando metadona es sujeto de abuso en conjunto con benzodiacepina.

Agentes potencialmente arritmogénicos:

Monitoree de cerca los pacientes en busca de cambios en la conducción cardiaca cuando cualquier medicamento conocido por tener el potencial de prolongar el intervalo QT se prescribe en conjunto con tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral. Las interacciones farmacodinámicas pueden ocurrir con uso concomitante de tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y

agentes potencialmente arritmogénicos tales como los anti arrítmicos clase I y III, algunos neurolépticos y antidepresivos tricíclicos, y bloqueadores del canal de calcio.

De manera similar, monitoree de cerca los pacientes cuando se prescriben las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral de manera concomitante con medicamentos capaces de inducir trastornos de electrolitos (hipomagnesemia, hipopotasemia) que pueden prolongar el intervalo QT, incluyendo diuréticos, laxantes y, en raros casos, hormonas mineralocorticoides.

Antagonistas, agonistas / antagonistas mixtos y agonistas parciales opioides:

Como con otros agonistas mu, los pacientes que se mantienen en metadona pueden experimentar síntomas de abstinencia cuando se les suministran antagonistas, agonistas / antagonistas mixtos y agonistas parciales de los opioides. Ejemplos de tales agentes son *naloxona*, *naltrexona*, *pentazocina*, *nalbuphina*, *butorfanol*, y *buprenorfina*.

Antidepresivos:

Inhibidores de la Mono amino oxidasa (MAO): Dosis terapéuticas de meperidina han precipitado reacciones severas en pacientes que reciben simultáneamente inhibidores de la mono amino oxidasa o aquellos que han recibido tales agentes dentro de 14 días. Reacciones similares no han sido reportadas con metadona. Sin embargo, si el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral es necesario en tales pacientes, debería realizarse un ensayo de sensibilidad en el cual dosis repetidas pequeñas, en incremento, de tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral se administran durante el curso de varias horas mientras que se observan cuidadosamente la condición y signos vitales del paciente.

Desipramina: Los niveles sanguíneos de desipramina han incrementado con la administración simultánea de metadona.

Anti colinérgicos:

Los medicamentos anti colinérgicos y otros con actividad anti colinérgica, cuando se utilizan de manera simultánea con los opioides pueden resultar en un riesgo incrementado de retención urinaria y/o estreñimiento severo, lo cual puede llevar a íleo paralítico. Monitoree los pacientes en busca de señales de retención urinaria o motilidad gástrica reducida cuando las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral se utilizan simultáneamente con medicamentos anti colinérgicos.

Interacciones con ensayos de laboratorio:

Estudios de medicamentos urinarios falsos positivos en cuanto a metadona han sido reportados para varios medicamentos que incluyen difenidramina, doxilamina, clomipramina, clorpromazina, tioridazina, quetiapina, y verapamilo.

Embarazo:

Embarazo categoría C:

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado sobre el uso de metadona en mujeres embarazadas. La metadona ha mostrado ser teratogénica en hámster a dosis 2 veces la dosis oral diaria en humanos (120 mg/día en una base mg/m²) y en ratones a dosis equivalentes a la dosis oral diaria en humanos (120 mg/día en una base mg/m²). El incremento de la mortalidad neonatal y diferencias significativas en ensayos de comportamiento se han reportado en la descendencia de roedores masculinos que fueron tratados con metadona antes del apareamiento cuando se compararon con animales control. La metadona se ha detectado en el fluido amniótico humano y en el plasma del cordón en concentraciones proporcionales al plasma materno y en orina de neonato a concentraciones más bajas que la correspondiente orina materna. Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral deberían utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Ajuste de la dosis durante el embarazo:

La disposición de la metadona oral se ha estudiado en aproximadamente 30 pacientes embarazadas en el 2do y 3er trimestre. La depuración corporal total de la metadona se incrementó en pacientes embarazadas en comparación con los mismos pacientes postparto o con mujeres no embarazadas dependientes de opioides. La vida media terminal de la metadona se disminuye durante el segundo y tercer trimestre. La disminución en la vida media plasmática y la depuración incrementada de la metadona resultan en niveles de metadona más bajos durante el embarazo lo que puede llevar a síntomas de abstinencia en algunas pacientes embarazadas. La dosificación puede tener que incrementarse o disminuir el intervalo de dosis en pacientes embarazadas que reciben tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral para alcanzar el efecto terapéutico.

Efectos sobre el neonato:

Acta No. 02 de 2015

Página 294 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Los bebés nacidos de madres que han tomado opioides regularmente antes del parto pueden ser físicamente dependientes. El inicio de los síntomas de abstinencia en los infantes es usualmente en los primeros días después del nacimiento. Monitoree al neonato en busca de signos y síntomas de abstinencia que incluyen: Irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome de abstinencia neonatal no siempre se correlaciona con la dosis materna o la duración de la exposición materna. La duración de los signos de abstinencia puede variar desde unos pocos días hasta semanas o incluso meses. No hay un consenso sobre el manejo apropiado de la abstinencia en infantes.

Datos en humanos:

Estudios reportados han comparado generalmente el beneficio de la metadona con el riesgo de la adicción no tratada a las drogas ilícitas. Se ha reportado que mujeres embarazadas involucradas en programas de mantenimiento con metadona tienen un cuidado prenatal significativamente mejorado que lleva a una incidencia significativamente reducida de complicaciones obstétricas y fetales y morbilidad y mortalidad neonatal cuando se compara con las mujeres que usan drogas ilícitas. Varios factores, que incluyen el uso materno de drogas ilícitas, nutrición, infección y circunstancias psicosociales, complican la interpretación de las investigaciones de los niños de mujeres que toman metadona durante el embarazo. La información se limita con respecto a la dosis y duración del uso de metadona durante el embarazo, y la mayoría de la exposición materna parece ocurrir después del primer trimestre del embarazo.

Una revisión de los datos publicados sobre experiencias con el uso de metadona durante el embarazo por parte del Sistema de información sobre teratogénicos (TERIS) concluyó que el uso materno de metadona durante el embarazo como parte de un régimen terapéutico supervisado, es poco probable que presente un riesgo teratogénico sustancial (cantidad y calidad de información valorada como “desde limitado hasta suficiente”). Sin embargo, la información es insuficiente para declarar que no hay ningún riesgo (TERIS, última revisión en Octubre de 2002). Una serie de casos retrospectivos de 101 mujeres embarazadas dependientes de opio que se sometieron a desintoxicación opioide interna con metadona no demostraron ningún riesgo incrementado de aborto en el segundo trimestre o parto prematuro en el tercer trimestre. Estudios recientes sugieren un riesgo incrementado de parto prematuro en mujeres dependientes de opioides

expuestas a metadona durante el embarazo, aunque la presencia de factores de confusión hace difícil determinar una relación causal. Varios estudios han sugerido que infantes nacidos de mujeres adictas a narcóticos, tratadas con metadona durante todo o parte del embarazo, se ha encontrado que presentan crecimiento fetal disminuido con disminución en peso, longitud y/o circunferencia craneal al nacer, en comparación con los controles. Este déficit de crecimiento no parece persistir en la infancia tardía. Se ha reportado que los niños expuestos de manera prenatal a la metadona muestran déficit persistente pero leve en el desempeño en los ensayos sicométricos y de comportamiento. Adicionalmente, varios estudios sugieren que los niños nacidos de mujeres dependientes de opioides expuestas a metadona durante el embarazo pueden tener un riesgo aumentado de anomalías de desarrollo visual; sin embargo, no se ha asignado una relación causal.

Existen informes conflictivos sobre si ocurre el síndrome de muerte infantil súbita con una incidencia aumentada en infantes nacidos de mujeres tratadas con metadona durante el embarazo. Ensayos anormales sin estrés para el feto se han reportado que ocurren con mayor frecuencia cuando el ensayo se realiza 1 a 2 horas después de una dosis de mantenimiento de metadona en el embarazo tardío en comparación con los controles.

Datos en animales:

La metadona no produjo efectos teratogénicos en modelos de rata o conejo. La metadona produjo efectos teratogénicos a continuación de grandes dosis, en cobayo, hámster y ratón. Un estudio publicado en hámsteres embarazadas indicó que una dosis subcutánea única de metadona en un rango entre 31 y 185 mg/kg (la dosis de 31 mg/kg es aproximadamente 2 veces una dosis oral diaria para humano de 120 mg/día en una base mg/m²) en el día 8 de gestación resultó en una disminución del número de fetos por camada y un incremento en el porcentaje de fetos que exhibían malformaciones congénitas descritas como exencefalia, craneosquisis, y “otras lesiones diversas”. La mayoría de las dosis ensayadas también resultó en muerte materna. En otro estudio, una dosis subcutánea única de 22 a 24 mg/kg de metadona (la exposición estimada fue aproximadamente equivalente a la dosis oral diaria humana de 120 mg/día en una base mg/m²) administrada en el día 9 de la gestación en ratones también produjo exencefalia en 11 % de los embriones. Sin embargo, no se reportó ningún efecto en ratas y conejos a dosis orales de hasta 40 mg/kg (la exposición estimada fue de aproximadamente 3 y 6 veces, respectivamente, una dosis oral diaria humana de

120 mg/día en una base mg/m²) administrada durante los días 6 a 15 y 6 a 18, respectivamente.

Los datos en animales publicados han reportado mortalidad neonatal incrementada en la descendencia de roedores macho que fueron tratados con metadona antes del apareamiento. En estos estudios, los roedores femeninos no fueron tratados con metadona, indicando toxicidad de desarrollo mediada de manera paterna. Específicamente, la metadona administrada a la rata macho antes del apareo con hembras, no expuestas a metadona, resultó en una ganancia de peso disminuida en la progenie después del destete. La progenie macho demostró peso de timo reducido, mientras que la progenie hembra demostró pesos adrenales incrementados. Los ensayos de comportamiento de esta progenie, macho y hembra, reveló diferencias significativas en los ensayos de comportamiento en comparación con los animales control, sugiriendo que la exposición paterna a la metadona puede producir cambios fisiológicos y de comportamiento en la progenie en este modelo. Otros estudios en animales han reportado que la exposición perinatal a opioides que incluye metadona altera el desarrollo neuronal y el comportamiento en la descendencia. La exposición perinatal a metadona en ratas se ha vinculado a alteraciones en la capacidad de aprendizaje, actividad motora, regulación térmica, respuestas nociceptivas y sensibilidad a los medicamentos.

Datos adicionales de animales demuestran evidencia de cambios neuro químicos en el cerebro de la descendencia tratada con metadona, que incluye cambios en los sistemas colinérgico, dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico. Estudios demostraron que el tratamiento con metadona de rata macho durante 21 a 32 días antes del apareo con hembras no expuestas a metadona no produjo ningún efecto adverso, sugiriendo que el tratamiento prolongado con metadona de la rata macho resultó en tolerancia a la toxicidad de desarrollo observada en la progenie. Estudios mecánicos en este modelo de ratas sugieren que los efectos del desarrollo de metadona “paterna” sobre la progenie parecen deberse a producción disminuida de testosterona. Estos datos en animales reflejan los hallazgos clínicos reportados de niveles disminuidos de testosterona en machos humanos en terapia de mantenimiento de metadona para adicción a opioides y en machos que reciben opioides intra espinales crónicos.

Datos adicionales han sido publicados indicando que el tratamiento con metadona de ratas macho (una vez al día por tres días consecutivos) aumentó la letalidad embrionaria y la mortalidad neonatal. El examen de contenido uterino de hembras de ratón no expuestas a metadona cruzadas con ratones tratados con

metadona indicó que el tratamiento con metadona produjo un incremento en la tasa de muertes pre implante en todos los estados post meiosis.

Parto y trabajo de parto:

La metadona no se utiliza en mujeres durante e inmediatamente antes del parto. Los analgésicos opioides pueden prolongar el parto reduciendo temporalmente la fuerza, duración y frecuencia de las contracciones uterinas. Sin embargo este efecto no es consistente y puede desviarse mediante una frecuencia incrementada de dilatación cervical, lo cual tiende a acortar el trabajo de parto.

Los opioides con propiedades mixtas agonista / antagonista no deberían utilizarse para el control del dolor durante el parto en pacientes tratadas de manera crónica con metadona ya que puede precipitar abstinencia aguda.

Los opioides cruzan la placenta y pueden producir depresión respiratoria y efectos psico fisiológicos en neonatos. Observe de manera cercana a los neonatos cuyas madres recibieron analgésicos opioides durante el parto en busca de signos de depresión respiratoria. Un antagonista opioide, tal como naloxona, debería estar disponible para revertir depresión respiratoria inducida por opioides en el neonato.

Madres lactantes:

La metadona se secreta en la leche humana. A dosis orales maternas de 10 a 80 mg/día, las concentraciones de metadona desde 50 hasta 570 mcg/L han sido reportadas en leche, las cuales, en la mayoría de muestras, fueron más bajas que las concentraciones del medicamento en el suero materno en el estado estable. Niveles pico de metadona en leche ocurren aproximadamente 4 a 5 horas después de una dosis oral. Con base en un consumo de leche promedio de 150 mL/kg/día, un infante podría consumir aproximadamente 17.4 mcg/kg/día, lo cual es aproximadamente 2 a 3 % de la dosis oral materna. Se ha detectado metadona en concentraciones plasmáticas muy bajas en algunos infantes cuyas madres estaban tomando metadona. Se han reportado casos de sedación y depresión respiratoria en infantes expuestos a metadona a través de la leche materna. Debería ejercerse precaución cuando se administran las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral a una mujer lactante.

Advierta a las mujeres que están siendo tratadas con tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y quienes están lactando, o expresan un deseo de lactar, sobre la presencia de metadona en leche humana. Instruya a las madres lactantes cómo identificar la depresión respiratoria y sedación en sus bebés y

cuándo puede ser necesario entrar en contacto con el proveedor del cuidado de la salud o buscar cuidado médico inmediato. Infantes lactantes de madres que utilizan metadona deberían destetarse gradualmente para evitar el desarrollo de síntomas de abstinencia en el infante.

Uso pediátrico:

La seguridad, efectividad y farmacocinética de la metadona en pacientes pediátricos por debajo de la edad de 18 años no ha sido establecida.

Uso geriátrico:

Estudios clínicos de metadona no incluyen suficiente número de sujetos con edades de 65 y mayores para determinar si responden de manera diferente en comparación a sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas reportadas no identifican diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y más jóvenes. En general, inicie a los pacientes ancianos en el extremo más bajo del rango de dosificación, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida y de enfermedad concomitante u otra terapia de medicamentos en pacientes geriátricos. Monitoree de forma cercana a los pacientes ancianos en busca de signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos:

El uso clínico materno de metadona durante el embarazo puede afectar al feto con subsiguientes signos de abstinencia. El síndrome de abstinencia neonatal se presenta como irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anormal, llanto de tono alto, temblores, vómito, diarrea y falla en ganar peso. La activación, duración y severidad del síndrome de abstinencia en el neonato varía con base en el medicamento utilizado, la duración de uso, la dosis del último uso materno y la tasa de eliminación del medicamento por parte del neonato. El síndrome de abstinencia a opioides en neonatos, de manera diferente al síndrome de abstinencia a opioides en adultos, puede ser potencialmente fatal y debería tratarse de acuerdo a protocolos desarrollados por expertos en neonatología.

Disfunción renal:

La farmacocinética de la metadona no se ha evaluado extensamente en pacientes con insuficiencia renal. Puesto que la metadona no metabolizada y sus metabolitos se excretan en la orina hasta un grado variable, inicie estos pacientes en dosis más bajas y con intervalos de dosificación más largos y titule lentamente mientras monitorea cuidadosamente los signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

Disfunción hepática:

La farmacocinética de la metadona no se ha evaluado extensamente en pacientes con insuficiencia hepática. La metadona se metaboliza por ruta hepática; por lo tanto, los pacientes con disfunción hepática pueden estar en riesgo de exposición sistémica aumentada a la metadona después de dosificación múltiple. Inicie estos pacientes en dosis más bajas y titule lentamente mientras monitorea cuidadosamente en busca de signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo:

Embarazo categoría C:

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado sobre el uso de metadona en mujeres embarazadas. La metadona ha mostrado ser teratogénica en hámster a dosis 2 veces la dosis oral diaria en humanos (120 mg/día en una base mg/m²) y en ratones a dosis equivalentes a la dosis oral diaria en humanos (120 mg/día en una base mg/m²). El incremento de la mortalidad neonatal y diferencias significativas en ensayos de comportamiento se han reportado en la descendencia de roedores masculinos que fueron tratados con metadona antes del apareamiento cuando se compararon con animales control. La metadona se ha detectado en el fluido amniótico humano y en el plasma del cordón en concentraciones proporcionales al plasma materno y en orina de neonato a concentraciones más bajas que la correspondiente orina materna. Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral deberían utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Ajuste de la dosis durante el embarazo:

La disposición de la metadona oral se ha estudiado en aproximadamente 30 pacientes embarazadas en el 2do y 3er trimestre. La depuración corporal total de la metadona se incrementó en pacientes embarazadas en comparación con los mismos pacientes postparto o con mujeres no embarazadas dependientes de opioides. La vida media terminal de la metadona se disminuye durante el segundo y tercer trimestre. La disminución en la vida media plasmática y la depuración incrementada de la metadona resultan en niveles de metadona más bajos durante

el embarazo lo que puede llevar a síntomas de abstinencia en algunas pacientes embarazadas. La dosificación puede tener que incrementarse o disminuir el intervalo de dosis en pacientes embarazadas que reciben tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral para alcanzar el efecto terapéutico.

Efectos sobre el neonato:

Los bebés nacidos de madres que han tomado opioides regularmente antes del parto pueden ser físicamente dependientes. El inicio de los síntomas de abstinencia en los infantes es usualmente en los primeros días después del nacimiento. Monitoree al neonato en busca de signos y síntomas de abstinencia que incluyen: Irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome de abstinencia neonatal no siempre se correlaciona con la dosis materna o la duración de la exposición materna. La duración de los signos de abstinencia puede variar desde unos pocos días hasta semanas o incluso meses. No hay un consenso sobre el manejo apropiado de la abstinencia en infantes.

Datos en humanos:

Estudios reportados han comparado generalmente el beneficio de la metadona con el riesgo de la adicción no tratada a las drogas ilícitas. Se ha reportado que mujeres embarazadas involucradas en programas de mantenimiento con metadona tienen un cuidado prenatal significativamente mejorado que lleva a una incidencia significativamente reducida de complicaciones obstétricas y fetales y morbilidad y mortalidad neonatal cuando se compara con las mujeres que usan drogas ilícitas. Varios factores, que incluyen el uso materno de drogas ilícitas, nutrición, infección y circunstancias psicosociales, complican la interpretación de las investigaciones de los niños de mujeres que toman metadona durante el embarazo. La información se limita con respecto a la dosis y duración del uso de metadona durante el embarazo, y la mayoría de la exposición materna parece ocurrir después del primer trimestre del embarazo.

Una revisión de los datos publicados sobre experiencias con el uso de metadona durante el embarazo por parte del Sistema de información sobre teratogénicos (TERIS) concluyó que el uso materno de metadona durante el embarazo como parte de un régimen terapéutico supervisado, es poco probable que presente un riesgo teratogénico sustancial (cantidad y calidad de información valorada como “desde limitado hasta suficiente”). Sin embargo, la información es insuficiente

para declarar que no hay ningún riesgo (TERIS, última revisión en Octubre de 2002). Una serie de casos retrospectivos de 101 mujeres embarazadas dependientes de opio que se sometieron a desintoxicación opiode interna con metadona no demostraron ningún riesgo incrementado de aborto en el segundo trimestre o parto prematuro en el tercer trimestre. Estudios recientes sugieren un riesgo incrementado de parto prematuro en mujeres dependientes de opioides expuestas a metadona durante el embarazo, aunque la presencia de factores de confusión hace difícil determinar una relación causal. Varios estudios han sugerido que infantes nacidos de mujeres adictas a narcóticos, tratadas con metadona durante todo o parte del embarazo, se ha encontrado que presentan crecimiento fetal disminuido con disminución en peso, longitud y/o circunferencia craneal al nacer, en comparación con los controles. Este déficit de crecimiento no parece persistir en la infancia tardía. Se ha reportado que los niños expuestos de manera prenatal a la metadona muestran déficit persistente pero leve en el desempeño en los ensayos sicométricos y de comportamiento. Adicionalmente, varios estudios sugieren que los niños nacidos de mujeres dependientes de opioides expuestas a metadona durante el embarazo pueden tener un riesgo aumentado de anomalías de desarrollo visual; sin embargo, no se ha asignado una relación causal.

Existen informes conflictivos sobre si ocurre el síndrome de muerte infantil súbita con una incidencia aumentada en infantes nacidos de mujeres tratadas con metadona durante el embarazo. Ensayos anormales sin estrés para el feto se han reportado que ocurren con mayor frecuencia cuando el ensayo se realiza 1 a 2 horas después de una dosis de mantenimiento de metadona en el embarazo tardío en comparación con los controles.

Datos en animales:

La metadona no produjo efectos teratogénicos en modelos de rata o conejo. La metadona produjo efectos teratogénicos a continuación de grandes dosis, en cobayo, hámster y ratón. Un estudio publicado en hámsteres embarazadas indicó que una dosis subcutánea única de metadona en un rango entre 31 y 185 mg/kg (la dosis de 31 mg/kg es aproximadamente 2 veces una dosis oral diaria para humano de 120 mg/día en una base mg/m²) en el día 8 de gestación resultó en una disminución del número de fetos por camada y un incremento en el porcentaje de fetos que exhibían malformaciones congénitas descritas como exencefalia, craneosquisis, y “otras lesiones diversas”. La mayoría de las dosis ensayadas también resultó en muerte materna. En otro estudio, una dosis subcutánea única de 22 a 24 mg/kg de metadona (la exposición estimada fue aproximadamente

equivalente a la dosis oral diaria humana de 120 mg/día en una base mg/m²) administrada en el día 9 de la gestación en ratones también produjo exencefalia en 11 % de los embriones. Sin embargo, no se reportó ningún efecto en ratas y conejos a dosis orales de hasta 40 mg/kg (la exposición estimada fue de aproximadamente 3 y 6 veces, respectivamente, una dosis oral diaria humana de 120 mg/día en una base mg/m²) administrada durante los días 6 a 15 y 6 a 18, respectivamente.

Los datos en animales publicados han reportado mortalidad neonatal incrementada en la descendencia de roedores macho que fueron tratados con metadona antes del apareamiento. En estos estudios, los roedores femeninos no fueron tratados con metadona, indicando toxicidad de desarrollo mediada de manera paterna. Específicamente, la metadona administrada a la rata macho antes del apareo con hembras, no expuestas a metadona, resultó en una ganancia de peso disminuida en la progenie después del destete. La progenie macho demostró peso de timo reducido, mientras que la progenie hembra demostró pesos adrenales incrementados. Los ensayos de comportamiento de esta progenie, macho y hembra, reveló diferencias significativas en los ensayos de comportamiento en comparación con los animales control, sugiriendo que la exposición paterna a la metadona puede producir cambios fisiológicos y de comportamiento en la progenie en este modelo. Otros estudios en animales han reportado que la exposición perinatal a opioides que incluye metadona altera el desarrollo neuronal y el comportamiento en la descendencia. La exposición perinatal a metadona en ratas se ha vinculado a alteraciones en la capacidad de aprendizaje, actividad motora, regulación térmica, respuestas nociceptivas y sensibilidad a los medicamentos.

Datos adicionales de animales demuestran evidencia de cambios neuro químicos en el cerebro de la descendencia tratada con metadona, que incluye cambios en los sistemas colinérgico, dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico. Estudios demostraron que el tratamiento con metadona de rata macho durante 21 a 32 días antes del apareo con hembras no expuestas a metadona no produjo ningún efecto adverso, sugiriendo que el tratamiento prolongado con metadona de la rata macho resultó en tolerancia a la toxicidad de desarrollo observada en la progenie. Estudios mecánicos en este modelo de ratas sugieren que los efectos del desarrollo de metadona “paterna” sobre la progenie parecen deberse a producción disminuida de testosterona. Estos datos en animales reflejan los hallazgos clínicos reportados de niveles disminuidos de testosterona en machos humanos en terapia de mantenimiento de metadona para adicción a opioides y en machos que reciben opioides intra espinales crónicos.

Datos adicionales han sido publicados indicando que el tratamiento con metadona de ratas macho (una vez al día por tres días consecutivos) aumentó la letalidad embrionaria y la mortalidad neonatal. El examen de contenido uterino de hembras de ratón no expuestas a metadona cruzadas con ratones tratados con metadona indicó que el tratamiento con metadona produjo un incremento en la tasa de muertes pre implante en todos los estados post meiosis.

Parto y trabajo de parto:

La metadona no se utiliza en mujeres durante e inmediatamente antes del parto. Los analgésicos opioides pueden prolongar el parto reduciendo temporalmente la fuerza, duración y frecuencia de las contracciones uterinas. Sin embargo este efecto no es consistente y puede desviarse mediante una frecuencia incrementada de dilatación cervical, lo cual tiende a acortar el trabajo de parto.

Los opioides con propiedades mixtas agonista / antagonista no deberían utilizarse para el control del dolor durante el parto en pacientes tratadas de manera crónica con metadona ya que puede precipitar abstinencia aguda.

Los opioides cruzan la placenta y pueden producir depresión respiratoria y efectos psico fisiológicos en neonatos. Observe de manera cercana a los neonatos cuyas madres recibieron analgésicos opioides durante el parto en busca de signos de depresión respiratoria. Un antagonista opioide, tal como naloxona, debería estar disponible para revertir depresión respiratoria inducida por opioides en el neonato.

Madres lactantes:

La metadona se secreta en la leche humana. A dosis orales maternas de 10 a 80 mg/día, las concentraciones de metadona desde 50 hasta 570 mcg/L han sido reportadas en leche, las cuales, en la mayoría de muestras, fueron más bajas que las concentraciones del medicamento en el suero materno en el estado estable. Niveles pico de metadona en leche ocurren aproximadamente 4 a 5 horas después de una dosis oral. Con base en un consumo de leche promedio de 150 mL/kg/día, un infante podría consumir aproximadamente 17.4 mcg/kg/día, lo cual es aproximadamente 2 a 3 % de la dosis oral materna. Se ha detectado metadona en concentraciones plasmáticas muy bajas en algunos infantes cuyas madres estaban tomando metadona. Se han reportado casos de sedación y depresión respiratoria en infantes expuestos a metadona a través de la leche materna. Debería ejercerse precaución cuando se administran las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral a una mujer lactante.

Advierta a las mujeres que están siendo tratadas con tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y quienes están lactando, o expresan un deseo de lactar, sobre la presencia de metadona en leche humana. Instruya a las madres lactantes cómo identificar la depresión respiratoria y sedación en sus bebés y cuándo puede ser necesario entrar en contacto con el proveedor del cuidado de la salud o buscar cuidado médico inmediato. Infantes lactantes de madres que utilizan metadona deberían destetarse gradualmente para evitar el desarrollo de síntomas de abstinencia en el infante.

Uso pediátrico:

La seguridad, efectividad y farmacocinética de la metadona en pacientes pediátricos por debajo de la edad de 18 años no ha sido establecida.

Uso geriátrico:

Estudios clínicos de metadona no incluyen suficiente número de sujetos con edades de 65 y mayores para determinar si responden de manera diferente en comparación a sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas reportadas no identifican diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y más jóvenes. En general, inicie a los pacientes ancianos en el extremo más bajo del rango de dosificación, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida y de enfermedad concomitante u otra terapia de medicamentos en pacientes geriátricos. Monitoree de forma cercana a los pacientes ancianos en busca de signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos:

El uso clínico materno de metadona durante el embarazo puede afectar al feto con subsiguientes signos de abstinencia. El síndrome de abstinencia neonatal se presenta como irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anormal, llanto de tono alto, temblores, vómito, diarrea y falla en ganar peso. La activación, duración y severidad del síndrome de abstinencia en el neonato varía con base en el medicamento utilizado, la duración de uso, la dosis del último uso materno y la tasa de eliminación del medicamento por parte del neonato. El síndrome de abstinencia a opiáceos en neonatos, de manera diferente al síndrome de abstinencia a opiáceos en adultos, puede ser potencialmente fatal y debería tratarse de acuerdo a protocolos desarrollados por expertos en neonatología.

Disfunción renal:

La farmacocinética de la metadona no se ha evaluado extensamente en pacientes con insuficiencia renal. Puesto que la metadona no metabolizada y sus metabolitos se excretan en la orina hasta un grado variable, inicie estos pacientes en dosis más bajas y con intervalos de dosificación más largos y titule lentamente mientras monitorea cuidadosamente los signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

Disfunción hepática:

La farmacocinética de la metadona no se ha evaluado extensamente en pacientes con insuficiencia hepática. La metadona se metaboliza por ruta hepática; por lo tanto, los pacientes con disfunción hepática pueden estar en riesgo de exposición sistémica aumentada a la metadona después de dosificación múltiple. Inicie estos pacientes en dosis más bajas y titule lentamente mientras monitorea cuidadosamente en busca de signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

3.1.9.3. DULCOLAX® 5 mg GRAGEAS

Expediente : 31462
Radicado : 2014138529
Fecha : 2014/10/24
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.
Fabricante : Boehringer Ingelheim Do Brasil Quimica E Farmaceutica LTDA

Composición: Cada gragea contiene bisacodilo 5 mg

Acta No. 02 de 2015

Página 306 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica

Indicaciones: Laxante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Deshidratación severa, síntomas de apendicitis y demás estados dolorosos e inflamatorios del aparato digestivo, obstrucción intestinal (abdomen agudo). Niños menores de cuatro (4) años como con todos los laxantes, Dulcolax® no se debe tomar por periodos extensos sin investigar la causa del estreñimiento. El uso excesivo prolongado puede derivar en disbalance de electrolitos e hipocalcemia, primer trimestre de embarazo

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

- Modificación de Dosificación
- Proclama farmacológica en los materiales de empaque

Nueva Dosificación:

Posología:

Adultos y niños mayores de 10 años: 1-2 grageas al día. Se recomienda iniciar con la dosis más baja.

Niños de 4 a 10 años: 1 gragea al día

-Proclama farmacológica en los materiales de empaque: Dulcolax puede utilizarse durante la lactancia

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

Nueva Dosificación:

Adultos y niños mayores de 10 años: 1-2 grageas al día. Se recomienda iniciar con la dosis más baja.

Niños de 4 a 10 años: 1 gragea al día

La Sala no encuentra pertinente la proclama: “Dulcolax puede utilizarse durante la lactancia” dado que la recomendación de uso en la lactancia es condicionada a cuando los beneficios superan los riesgos y no se debe generalizar su uso en la lactancia.

3.1.9.4. BELARINA® TABLETAS

Expediente : 20025222
Radicado : 2014139526
Fecha : 2014/10/27
Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.
Fabricante : Grunenthal GMBH

Composición: Cada tableta recubierta con película contiene clormadinona acetato 2 mg, etinilestradiol 0,02 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Anticonceptivo hormonal.

Contraindicaciones: Trombosis (venosa o arterial) actual, antecedentes de las mismas situaciones que se asocian en riesgo de ésta. Diabetes mellitus con compromiso vascular. Enfermedad hepática severa. Neoplasias conocidas o sospechadas de los órganos genitales o de las mamas si son influenciadas por los esteroides sexuales. Hemorragia vaginal sin diagnosticar. Embarazo conocido o sospecha del mismo. Hipersensibilidad a cualquiera de 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 de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto V 1.0 de 21/10/2014
- Información para prescribir SmPC v 3.0

Nueva Dosificación:

Acta No. 02 de 2015

Página 308 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Una tableta activa rosada clara debe ser tomada diariamente a la misma hora (preferiblemente en la noche) por 24 días consecutivos, seguido por un intervalo de 4 días en la que son tomadas la tabletas blancas de placebo; de 2 a 4 días después de la administración de la última tableta activa deberá ocurrir un sangrado por privación parecido a la menstruación. Después de los 4 días de las tabletas placebo debe continuar la medicación con la primera tableta activa del nuevo paquete de Belarina®, independiente que haya terminado o no el sangrado. La primera tableta activa que deberá ser sacada del empaque blíster es la indicada como día de inicio.

La tableta recubierta debe ser presionada hacia afuera del empaque e ingerida, si es necesario con un poco de líquido. La tableta recubierta debe ser tomada diariamente siguiendo la dirección de la flecha.

Inicio de la administración de las tabletas recubiertas:

Sin previa administración de un anticonceptivo hormonal (durante el último ciclo de menstruación):

La primera tableta recubierta activa debe ser tomada el primer día de la menstruación. Si la primera tableta activa es tomada el primer día del ciclo, la anticoncepción inicia el día de la primera administración y también continúa durante los 4 días del intervalo de tabletas placebo.

Si la menstruación ha comenzado, la primera tableta activa deberá ser tomada entre el 2do – 5to día de la menstruación, independientemente si el sangrado ha cesado o no. En ese caso es necesario usar medidas adicionales de anticoncepción mecánica durante los primeros 7 días de administración.

Si la menstruación empezó hace más de 5 días, la mujer debe ser instruida a esperar la próxima menstruación antes de iniciar a tomar Belarina®.

Cambio de otro anticonceptivo hormonal a Belarina®:

Cambio de anticonceptivo hormonal de 21 o 22 días (píldora combinada):

Todas las tabletas del paquete anterior deben ser tomadas de forma usual. La primera tableta activa de Belarina® debe ser tomada el siguiente día. En ese caso no habrá descanso de la administración y la mujer no necesitara esperar el próximo sangrado por privación. No es necesario emplear métodos anticonceptivos adicionales.

Cambio de otra combinación de preparación hormonal tomada diariamente (anticonceptivo de 28 días con 21 días o 22 días de tabletas activas y 6 o 7 tabletas

placebo).

Después de la administración de la última tableta activa del paquete de anticonceptivo de 28 días (es decir después de la toma de 21 o 22 tabletas) debe iniciar con la administración de Belarina®. La primera tableta activa de Belarina® debe ser tomada el siguiente día. No habrá intervalos de tabletas inactivas o de placebo y la mujer no necesitara esperar el próximo sangrado por privación. La administración de Belarina® también puede ser iniciada después de las tabletas placebo. No es necesario emplear otros métodos anticonceptivos.

Cambio de píldoras de sólo progestágeno (POP o mini píldora):

La primera tableta activa de Belarina® debe ser tomada el día siguiente después de terminar las píldoras de sólo progesterona. Durante los primeros 7 días es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica.

Cambio de anticonceptivo en inyección, dispositivo intrauterino de progestágeno o implante:

La administración de Belarina® debe ser iniciada el día que se remueva el implante o DIU de progestágeno o el día correspondiente a la siguiente inyección. Durante los primeros 7 días es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica.

Después de un aborto en el primer trimestre:

Puede iniciar a tomar Belarina® inmediatamente. No es necesario emplear otros métodos anticonceptivos.

Después de un parto o un aborto en el segundo trimestre de embarazo:

Puede iniciar a tomar Belarina® entre el día 21 y 28 posteriores al parto, porque antes puede incrementar el riesgo de tromboembolismo. En este caso no es necesario emplear otros métodos anticonceptivos. Si la administración inicia después de 28 días posterior al parto, es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica durante los primeros 7 días. Si la mujer ha tenido relaciones sexuales, se debe descartar el embarazo o esperar la próxima menstruación para iniciar la administración.

Después de discontinuar Belarina®:

Después de discontinuar las tabletas activas, el primer ciclo se puede prolongar alrededor de una semana.

Administración irregular de tabletas:

Si la usuaria olvido tomar una tableta activa, pero la tomo dentro de las 12 horas, no es necesario emplear otros métodos anticonceptivos. Las usuarias deben continuar tomando las tabletas activas de forma usual.

Si la paciente olvido tomar una tableta activa por más de 12 horas, se reduce la eficacia del método anticonceptivo. La última tableta olvidada debe ser tomada inmediatamente.

Las otras tabletas activas deben ser tomadas de forma usual. Adicionalmente, otros métodos anticonceptivos mecánicos e.j. condones, deben ser usados los siguientes 7 días. Si el paquete actual tiene menos de 7 tabletas activas, el siguiente paquete de Belarina® tabletas recubiertas debe ser comenzado tan pronto se termine la toma de las tabletas activas del empaque actual. Las 4 tabletas placebo deberán ser desechadas. El sangrado normal por privación probablemente no ocurrirá hasta que el segundo empaque sea usado; sin embargo, puede presentarse manchado o sangrado intermitente durante la administración de las tabletas. Si el sangrado por privación no ocurre después de tomar el segundo paquete, debe realizarse una prueba de embarazo.

Instrucciones en caso de vómito, diarrea o factores similares que reducen la seguridad de la anticoncepción:

Si el vómito o diarrea ocurren dentro del periodo de 3-4 horas después de la toma de las tabletas activas, la absorción puede ser incompleta y no se asegura la anticoncepción. En ese caso, se debe tomar otra tableta dentro de las 12 horas. Si no es posible, siga las instrucciones de Administración Irregular de Tabletetas.

Grupos específicos de pacientes:

Insuficiencia renal: Belarina® no ha sido investigado en mujeres con insuficiencia renal, por lo que no se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Insuficiencia hepática: Belarina® no debe ser utilizado por mujeres con insuficiencia hepática.

Población pediátrica: la eficacia y seguridad de Belarina® ha sido investigada en mujeres a partir de 18 años. Si está indicado, se recomienda la misma dosis tanto para adultos como para jóvenes.

Método de administración:

Uso oral

Acta No. 02 de 2015

Página 311 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

-Modificación de Indicaciones:

Anticoncepción oral

-Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (ACOs) no se deben tomar en ninguna de las siguientes condiciones. Belarina® debe ser discontinuado de inmediato si alguna de estas condiciones ocurre durante la administración:

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (VTE)
 - Trombosis venosa presente (en tratamiento anticoagulante) o en el historial médico (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida para tromboembolismo venoso como APC-resistencia (incluyendo Factor V de Leiden), deficiencia antitrombina-III, deficiencia proteína C, deficiencia proteína S.
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada
 - Un alto riesgo de tromboembolismo venoso debido a la presencia de múltiples factores de riesgo
- Presencia de riesgo de tromboembolismo arterial (ATE)
 - Trombosis arterial presente o en el historial médico (e.g. infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (e.g. angina pectoris).
 - Enfermedad cerebrovascular, accidente cerebrovascular presente o historial de accidente cerebrovascular o condición prodrómica (e.g. ataque transitorio isquémico, AIT).
 - Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis arterial, como hiperhomocisteinemia y anticuerpos-antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).
 - Historial de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Presencia de un factor de riesgo alto o múltiples factores de riesgo para trombosis arterial o la presencia de un factor de riesgo serio como :
 - Diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - Hipertensión severa
 - Dislipoproteinemia severa
- Sospecha o presencia de embarazo.
- Diabetes mellitus no controlada

Acta No. 02 de 2015

Página 312 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Hipertensión arterial no controlada
- Hepatitis, ictericia
- Trastornos de la función hepática hasta que los valores de la función hepática hayan retornado a lo normal.
- Prurito generalizado, colestasis, en particular durante un embarazo previo o terapia con estrógenos.
- Síndrome de Dubin Johnson, síndrome de Rotor.
- Antecedente de, o tumores hepáticos existentes.
- Porfiria
- Trastornos graves del metabolismo de los lípidos
- Pancreatitis o antecedentes de tal condición, si se encuentra asociada con hipertrigliceridemia grave.
- Depresión severa.
- Presencia o antecedentes de tumores malignos sensibles a hormonas, por ejemplo de mama o del útero.
- Otosclerosis que se haya deteriorado durante los embarazos previos.
- Amenorrea no explicada.
- Hiperplasia endometrial.
- Sangrado genital sin explicación.
- Hipersensibilidad al acetato de clormadinona, etinilestradiol o alguno de sus excipientes.

Un factor de riesgo severo o factores de riesgos múltiples para trombosis venosa o arterial puede constituir una contraindicación.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Advertencias:

El tabaquismo incrementa el riesgo de los efectos colaterales cardiovasculares graves de los anticonceptivos orales combinados (ACOs). Este riesgo incrementa conforme aumenta la edad y el consumo de cigarrillos y es muy pronunciado en mujeres mayores de 35 años. Mujeres mayores de 35 que fuman deben utilizar otro método anticonceptivo.

Si alguna de las condiciones de riesgo de riesgo abajo mencionadas está presente, se debe discutir la conveniencia de Belarina® con la mujer.

Acta No. 02 de 2015

Página 313 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Si estas enfermedades o factores de riesgo se desarrollan o se deterioran durante la administración, la usuaria debe consultar a su médico, para determinar si el tratamiento deberá ser discontinuado.

Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares:

Los resultados de los estudios epidemiológicos muestran que existe una conexión entre la administración de anticonceptivos orales y un incremento del riesgo de la enfermedad tromboembólica arterial o venosa (por ejemplo, el infarto de miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar). Son muy raros los casos reportados de trombosis que ocurren en usuarias de ACOs en otros vasos sanguíneos, por ejemplo hepático, mesentérico, renal o venas y arterias de la retina.

Riesgo de tromboembolismo venoso (VTE):

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado (ACO) conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (VTE, por sus siglas en inglés) comparado con la no utilización de los mismos. Productos que contienen levonogestrel, norgestimate o noretisterona están asociados con el menor riesgo de VTE. Aún no se conoce cómo el riesgo de Belarina® compara con estos productos de menor riesgo. La decisión de usar un producto más que otro de menor riesgo de VTE deberá ser tomada solo después de discutir con la paciente y asegurarse que ella entienda los riesgos de VTE con ACOs, cómo sus factores de riesgo presentes influyen este riesgo y que su riesgo de VTE es más alto en el primer año de uso. Hay también algunas evidencias que el riesgo es incrementado cuando un anticonceptivo es recommenzado después de un reposo en el uso de 4 semanas o más.

En mujeres quienes no usan ACOs y no están embarazadas, cerca de 2 de 10.000 pueden desarrollar un VTE durante el primer año. Sin embargo, en cualquier mujer el riesgo puede ser mayor dependiendo de sus factores de riesgo.

Los estudios epidemiológicos en mujeres quienes usaron baja dosis de ACO (<50mcg etinilestradiol), encontraron que de 10.000 mujeres entre 6 y 12 desarrollará una VTE en un año.

De 10.000 mujeres que usan ACOs con levonorgestrel, alrededor de 6 desarrollará una VTE en un año.

Aún no se conoce cómo el riesgo de ACOs con acetato de Clormadinona compara con el riesgo de ACOs con levonorgestrel.

El número de VTE por año con ACOs de bajas dosis es menor que el número esperado en mujeres durante el embarazo o en el puerperio.

VTE puede ser fatal en 1-2% de los casos.

Factores de Riesgo para VTE:

El riesgo de complicaciones venosas tromboembólicas en usuarias de ACOs puede incrementar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, particularmente si hay múltiples factores de riesgo (ver tabla).

Belarina® está contraindicado si una mujer tiene múltiples factores de riesgo que la ponen en riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento de riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales – en este caso su riesgo total de VTE deberá ser considerado. Si el balance riesgo – beneficio se considera como negativo, un ACO no deberá ser prescrito.

Tabla: Factores de riesgo para VTE

Factor de Riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) mayor a 30kg/m ²)	El riesgo aumenta sustancialmente a medida que aumenta el IMC. Particularmente importante si hay otros factores de riesgo presentes.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía a las piernas o pelvis, neurocirugía o trauma mayor. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo viaje aéreo por más de 4 horas también puede ser un factor de riesgo para VTE, particularmente en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas situaciones es aconsejable discontinuar el uso del parche/píldora/anillo (en el caso de cirugía programada por lo menos 4 semanas previas a la misma), y no reanudarlo hasta 2 semanas después de la removilización completa. Otro método de anticoncepción debe ser utilizado para evitar el embarazo. Se debe considerar el tratamiento antitrombótico si Belarina® no se ha discontinuado a tiempo.
Historia familiar positiva (tromboembolismo venoso en un hermano o padre a una edad relativamente temprana (ej. antes de los 50 años)	Si se sospecha una predisposición genética, la mujer debe ser referida a un especialista para consejería antes de decidir utilizar cualquier ACO.
Otras condiciones médicas asociadas con VTE	Cancer, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Chron o colitis ulcerativa) y enfermedad de células falciformes.
Aumento de edad	Particularmente encima de los 35 años.

No hay un consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y tromboflebitis superficial en el comienzo o progresión de la trombosis venosa.

El aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, particularmente en la 6ª semana del puerperio, debe ser considerado.

Síntomas de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar):
En el evento de síntomas las mujeres podrían ser advertidas de solicitar atención médica urgente y de informar a su médico que está tomando un ACO.

Síntomas de trombosis venosa profunda (DVT) pueden incluir:

- Edema unilateral de una pierna y/o del pie o a lo largo de una vena en la pierna.
- Dolor o presión en la pierna el cual puede ser sentido solo cuando se está de pie o caminando.
- Calor incrementado en la pierna afectada, piel roja o decolorada sobre la piel.

Síntomas de embolismo pulmonar (PE) pueden incluir:

- Aparición repentina inexplicable de dificultad para respirar o respiración rápida.
- Repentino inicio de tos el cual puede estar asociado con hemoptisis
- Dolor en el pecho
- Dolor de cabeza o mareo
- Latidos de corazón rápidos o irregulares.

Algunos de estos síntomas (ej. dificultad para respirar, tos) no son específicos y podrían ser interpretados por error como síntomas de enfermedades más comunes o menos severas (e.g. infección del tracto respiratorio)

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, edema repentino y coloración azul ligera de una extremidad.

Si la oclusión ocurre en el ojo, los síntomas pueden ser visión borrosa no dolorosa, la cual puede progresar a pérdida de la visión. Algunas veces la pérdida de la visión ocurre de manera inmediata.

Riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales (ATE):

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de ACOs con un riesgo incrementado para tromboembolismo arterial (infarto al miocardio) o por accidente cerebrovascular (e.g. ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular). Eventos tromboembólicos arteriales pueden ser fatales.

Acta No. 02 de 2015

Página 316 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Factores de riesgo para ATE:

El riesgo de complicaciones arteriales tromboembolicas o accidente cerebro vascular en con el uso de ACOs incrementa en la mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Belarina® está contraindicado si la mujer tiene un factor de riesgo serio o múltiples factores de riesgo que la pongan a mayor riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento de riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales, en este caso su riesgo total deberá ser considerado. Si el balance de beneficios y riesgos es considerado a ser negativo un ACO no deberá ser prescrito.

Tabla: Factores de riesgo para ATE

Factor de riesgo	Comentario
Incremento de la edad	Particularmente después de los 35 años
Fumar	Mujeres deberán ser advertidas que no deben fumar si ellas desean usar ACOs. Mujeres con más de 35 años quienes continúan fumando deberán ser advertidas para que usen otro método de contracepción.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) por encima de 30Kg/m ²)	Incrementa el riesgo sustancialmente a medida que aumenta el IMC. Particularmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales
Historia positiva familiar (tromboembolismo arterial en un hermano o padre especialmente a temprana edad, antes de los 50 años)	Si una predisposición hereditaria es sospechada la mujer deberá ser referida a un especialista para su evaluación antes de iniciar el uso de anticonceptivos.
Migraña	Un incremento en la frecuencia o severidad de migraña durante el uso de ACOs (lo cual puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para discontinuar inmediatamente el medicamento
Otras condiciones médicas asociadas con eventos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, enfermedad cardíaca valvular y fibrilación arterial, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico

Síntomas de ATE:

En el evento de síntomas las mujeres deberán buscar atención médica urgente e informar a su médico que está tomando ACO.

Síntomas de accidente cerebrovascular pueden incluir:

Acta No. 02 de 2015

Página 317 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Repentina debilidad o entumecimiento de la cara, brazos o piernas, especialmente de un lado del cuerpo.
- Repentino problema al caminar, mareo, pérdida del balance o coordinación.
- Repentina confusión, problemas al hablar o entendimiento
- Repentino problema de visión en uno o ambos ojos.
- Repentino dolor de cabeza severo o prolongado sin razón.
- Pérdida de la conciencia con o sin convulsión.

Síntomas temporales sugieren que el evento puede ser un ataque isquémico transitorio (AIT).

Síntomas de infarto al miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, incomodidad, presión, pesadez, sensación de opresión en el pecho, brazo o debajo del esternón.
- Incomodidad radiante a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago.
- Sensación de estar lleno, teniendo indigestión o ahogamiento.
- Sudoración, náusea, vómitos, o mareos.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aire.
- Palpitaciones rápidas o irregulares.

Las usuarias de ACOs deberán estar específicamente en contacto con su médico en el caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de sospecha o confirmación de trombosis el uso de Belarina® deberá ser discontinuado.

Tumores:

Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos orales son un factor de riesgo para desarrollar cáncer cervical en la mujer infectada con el virus del papiloma humano (HPV). Sin embargo, hay todavía dudas acerca de que este hallazgo esté influenciado por confusión (e.g. diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de barreras anticonceptivas).

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que durante la administración de anticonceptivos orales hubo un ligero incremento del riesgo de cáncer de mama (RR = 1,24). El incremento del riesgo es transitorio y gradualmente se reduce dentro de los 10 años posteriores a la terminación de la administración. Estos estudios no indican las causas. El mayor riesgo observado puede ser atribuible al diagnóstico temprano del cáncer de mama en las usuarias de ACO, los efectos biológicos de los ACO o una combinación de ambas.

Durante la toma de anticonceptivos orales se han reportado tumores hepáticos, en raros casos benignos y en algunos más raros malignos, En casos aislados estos

Acta No. 02 de 2015

Página 318 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

tumores han conducido a hemorragia intrabdominal que amenazó la vida. En el caso de dolor abdominal grave que no desaparece de manera espontánea, hepatomegalia o signos de hemorragia intrabdominal, debe tomarse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático y Belarina® debe ser discontinuado.

Otras enfermedades:

Muchas mujeres tomando anticonceptivos orales tuvieron un ligero incremento en la tensión arterial; sin embargo, un incremento clínicamente significativo es raro. La conexión entre la administración de anticonceptivos orales y una hipertensión clínicamente manifiesta hasta el momento no ha sido confirmada. Si se presenta un incremento clínicamente significativo de la tensión arterial durante la administración de Belarina® la preparación debe ser discontinuada y debe tratarse la hipertensión. Belarina® puede volver a utilizarse tan pronto como los valores de tensión arterial hayan retornado a lo normal con la terapia antihipertensiva.

En las mujeres con antecedentes de herpes gestacional puede haber una recurrencia durante la administración de ACO. En mujeres con antecedentes de hipertrigliceridemia o un antecedente familiar de tal, el riesgo de pancreatitis se incrementa durante la administración de ACO. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la discontinuación del uso de ACO hasta que los valores de la función hepática retornen a lo normal. La recurrencia de la ictericia colestática que ocurrió primero durante el embarazo o el uso previo de hormonas sexuales requiere la discontinuación de ACO.

Los ACO pueden afectar la resistencia periférica a la insulina o la tolerancia a la glucosa. Por tanto, las diabéticas deben ser monitorizadas cuidadosamente mientras tomen anticonceptivos hormonales.

Raramente, puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con un antecedente de cloasma del embarazo. Las mujeres con una tendencia a desarrollar cloasma deben evitar la exposición al sol y la radiación ultravioleta durante la administración de los anticonceptivos hormonales.

Debido a que este producto contiene lactosa, las pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de la lactasa Lapp o una mala absorción de glucosa – galactosa no deben tomar este producto medicinal.

Precauciones:

La administración de estrógeno o combinaciones estrógeno/progestágeno puede tener efectos negativos en ciertas enfermedades o condiciones, por lo que es necesaria una supervisión médica en los siguientes casos:

- Epilepsia
- Esclerosis múltiple
- Tetano
- Migraña Asma
- Insuficiencia cardíaca o renal
- Corea menor
- Diabetes mellitus
- Enfermedades hepáticas
- Dislipoproteinemia
- Enfermedades autoinmunes (incluyendo Lupus eritematoso sistémico)
- Obesidad (BMI > 30kg/m²)
- Hipertensión
- Endometriosis
- Varices
- Flebitis
- Trastornos de coagulación de la sangre
- Mastopatía
- Mioma uterino
- Herpes gestacional
- Depresión
- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa).

Examen médico/consulta:

Antes del inicio o reinicio de Belarina® se debe realizar el historial médico completo (incluyendo el historia familiar), y se deberá descartar que haya un embarazo. Se deberá tomar la presión arterial y hacer un examen físico teniendo en consideración las contraindicaciones y las precauciones. Éste debe repetirse anualmente durante la administración de Belarina®. También es necesario un examen médico con regularidad debido a las contraindicaciones (por ejemplo, ataques isquémicos transitorios) o factores de riesgo (por ejemplo, antecedentes de trombosis venosa o arterial en la familia) que pueden ocurrir por primera vez con la administración de un anticonceptivo oral. El examen médico también debe incluir la medición de la tensión arterial, examen de mamas, del abdomen, de los órganos genitales internos y externos, un frotis cervical y pruebas de laboratorio adecuadas.

Es importante que la mujer preste atención a la información sobre trombosis venosa y arterial incluyendo el riesgo de Belarina® comparado con otros ACO, los síntomas VTE y ATE y que conozca los factores de riesgo y qué hacer en caso de sospecha de trombosis.

La mujer deberá también ser instruida en leer cuidadosamente el prospecto y a adherirse a las advertencias dadas. La frecuencia y naturaleza de examinación deberá estar basada sobre guías prácticas establecidas y ser adaptadas a cada mujer individual.

Se debe informar a la mujer que las pastillas anticonceptivas hormonales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia:

La omisión de una tableta rosa activa, vómitos o trastornos intestinales como la diarrea, la administración concomitante a largo plazo de ciertos medicamentos o en casos muy raros trastornos metabólicos, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Impacto en el control del ciclo:

Sangrado intermenstrual y manchado:

Todos los anticonceptivos orales pueden causar sangrado vaginal irregular (sangrado intermenstrual/manchado), especialmente en los primeros ciclos de administración. Por lo tanto, debería realizarse una evaluación médica de los ciclos irregulares, después de un período de ajuste de alrededor de tres ciclos. Si durante la administración de Belarina® persiste el sangrado u ocurre después de los ciclos regulares, se debe llevar a cabo un examen médico para descartar embarazo o un desorden orgánico. Después de descartar embarazo o desorden orgánico, Belarina® se puede seguir administrando o cambiar a otra preparación.

Los sangrados intermenstruales pueden ser un signo de la disminución de eficacia anticonceptiva.

Ausencia de sangrado por privación:

Después de 24 días de administración de las tabletas rosas (activas), comúnmente ocurre el sangrado durante el intervalo de administración de las tabletas blancas (placebo). Ocasional y particularmente en los primeros meses de administración, el sangrado se puede ausentar. Sin embargo, esto no tiene que ser una indicación de un efecto anticonceptivo reducido. Si la menstruación no se presenta después de un ciclo de administración en el que no se olvidó tomar ninguna tableta rosa, no se extendió el periodo de 4 días de toma de tabletas blancas o continuó con un descanso, no se

tomaron otros medicamentos en forma concomitante, y no hay vómito o diarrea, el embarazo es poco probable y la administración de Belarina® debe continuar. Si Belarina® no se tomó de acuerdo a las instrucciones antes de la primera ausencia de la menstruación o ésta no se presenta durante dos ciclos consecutivos, el embarazo debe ser descartado antes de continuar con la administración.

Los preparados medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben tomarse junto con Belarina® ya que el efecto anticonceptivo se puede ver afectado. Han sido reportados sangrados leves intermenstruales y casos aislados de embarazos no deseados.

Efectos en métodos de diagnóstico:

Los resultados de algunas pruebas de laboratorio pueden ser alterados por el uso de ACO incluyendo aquellos donde se determine la función del hígado, corteza renal y función tiroidea, el nivel de ciertas proteínas en plasma (e.g. SHBG, lipoproteínas) los parámetros de metabolismo de carbohidratos, tiempo de coagulación y fibrinólisis, velocidad de descenso de lípidos (incrementada), valores séricos de hierro y cobre, y fosfata alcalina leucocítica.

La forma y grado depende en cierta forma de la manera y dosis de las hormonas usadas. Los analistas de laboratorio que realizan las pruebas deben estar informados del uso de ACO si estas pruebas deben ser tomadas.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto V 1.0 de 21/10/2014
- Información para prescribir SmPC v 3.0

Nueva Dosificación:

Una tableta activa rosada clara debe ser tomada diariamente a la misma hora (preferiblemente en la noche) por 24 días consecutivos, seguido por un intervalo de 4 días en la que son tomadas las tabletas blancas de placebo; de 2 a 4 días después de la administración de la última tableta activa deberá ocurrir un sangrado por privación parecido a la menstruación. Después de los 4 días de las tabletas placebo debe continuar la medicación con la primera tableta activa del nuevo paquete de Belarina®, independiente que haya terminado o no el sangrado.

La primera tableta activa que deberá ser sacada del empaque blíster es la indicada como día de inicio.

La tableta recubierta debe ser presionada hacia afuera del empaque e ingerida, si es necesario con un poco de líquido. La tableta recubierta debe ser tomada diariamente siguiendo la dirección de la flecha.

Inicio de la administración de las tabletas recubiertas:

Sin previa administración de un anticonceptivo hormonal (durante el último ciclo de menstruación):

La primera tableta recubierta activa debe ser tomada el primer día de la menstruación. Si la primera tableta activa es tomada el primer día del ciclo, la anticoncepción inicia el día de la primera administración y también continúa durante los 4 días del intervalo de tabletas placebo.

Si la menstruación ha comenzado, la primera tableta activa deberá ser tomada entre el 2do – 5to día de la menstruación, independientemente si el sangrado ha cesado o no. En ese caso es necesario usar medidas adicionales de anticoncepción mecánica durante los primeros 7 días de administración.

Si la menstruación empezó hace más de 5 días, la mujer debe ser instruida a esperar la próxima menstruación antes de iniciar a tomar Belarina®.

Cambio de otro anticonceptivo hormonal a Belarina®:

Cambio de anticonceptivo hormonal de 21 o 22 días (píldora combinada):

Todas las tabletas del paquete anterior deben ser tomadas de forma usual. La primera tableta activa de Belarina® debe ser tomada el siguiente día. En ese caso no habrá descanso de la administración y la mujer no necesitara esperar el próximo sangrado por privación. No es necesario emplear métodos anticonceptivos adicionales.

Cambio de otra combinación de preparación hormonal tomada diariamente (anticonceptivo de 28 días con 21 días o 22 días de tabletas activas y 6 o 7 tabletas placebo).

Después de la administración de la última tableta activa del paquete de anticonceptivo de 28 días (es decir después de la toma de 21 o 22 tabletas) debe iniciar con la administración de Belarina®. La primera tableta activa de Belarina® debe ser tomada el siguiente día. No habrá intervalos de tabletas inactivas o de

placebo y la mujer no necesitara esperar el próximo sangrado por privación. La administración de Belarina® también puede ser iniciada después de las tabletas placebo. No es necesario emplear otros métodos anticonceptivos.

Cambio de píldoras de sólo progestágeno (POP o mini píldora):

La primera tableta activa de Belarina® debe ser tomada el día siguiente después de terminar las píldoras de sólo progesterona. Durante los primeros 7 días es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica.

Cambio de anticonceptivo en inyección, dispositivo intrauterino de progestágeno o implante:

La administración de Belarina® debe ser iniciada el día que se remueva el implante o DIU de progestágeno o el día correspondiente a la siguiente inyección. Durante los primeros 7 días es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica.

Después de un aborto en el primer trimestre:

Puede iniciar a tomar Belarina® inmediatamente. No es necesario emplear otros métodos anticonceptivos.

Después de un parto o un aborto en el segundo trimestre de embarazo:

Puede iniciar a tomar Belarina® entre el día 21 y 28 posteriores al parto, porque antes puede incrementar el riesgo de tromboembolismo. En este caso no es necesario emplear otros métodos anticonceptivos. Si la administración inicia después de 28 días posterior al parto, es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica durante los primeros 7 días. Si la mujer ha tenido relaciones sexuales, se debe descartar el embarazo o esperar la próxima menstruación para iniciar la administración.

Después de discontinuar Belarina®:

Después de discontinuar las tabletas activas, el primer ciclo se puede prolongar alrededor de una semana.

Administración irregular de tabletas:

Si la usuaria olvido tomar una tableta activa, pero la tomo dentro de las 12 horas, no es necesario emplear otros métodos anticonceptivos. Las usuarias deben continuar tomando las tabletas activas de forma usual.

Si la paciente olvido tomar una tableta activa por más de 12 horas, se reduce la eficacia del método anticonceptivo. La última tableta olvidada debe ser tomada inmediatamente.

Las otras tabletas activas deben ser tomadas de forma usual. Adicionalmente, otros métodos anticonceptivos mecánicos ej. condones, deben ser usados los siguientes 7 días. Si el paquete actual tiene menos de 7 tabletas activas, el siguiente paquete de Belarina® tabletas recubiertas debe ser comenzado tan pronto se termine la toma de las tabletas activas del empaque actual. Las 4 tabletas placebo deberán ser desechadas. El sangrado normal por privación probablemente no ocurrirá hasta que el segundo empaque sea usado; sin embargo, puede presentarse manchado o sangrado intermitente durante la administración de las tabletas. Si el sangrado por privación no ocurre después de tomar el segundo paquete, debe realizarse una prueba de embarazo.

Instrucciones en caso de vómito, diarrea o factores similares que reducen la seguridad de la anticoncepción:

Si el vómito o diarrea ocurren dentro del periodo de 3-4 horas después de la toma de las tabletas activas, la absorción puede ser incompleta y no se asegura la anticoncepción. En ese caso, se debe tomar otra tableta dentro de las 12 horas. Si no es posible, siga las instrucciones de Administración Irregular de Tabletetas.

Grupos específicos de pacientes:

Insuficiencia renal: Belarina® no ha sido investigado en mujeres con insuficiencia renal, por lo que no se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Insuficiencia hepática: Belarina® no debe ser utilizado por mujeres con insuficiencia hepática.

Población pediátrica: la eficacia y seguridad de Belarina® ha sido investigada en mujeres a partir de 18 años. Si está indicado, se recomienda la misma dosis tanto para adultos como para jóvenes.

Método de administración:

Uso oral

Nuevas Indicaciones:

Anticoncepción oral

Acta No. 02 de 2015

Página 325 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nuevas Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (ACOs) no se deben tomar en ninguna de las siguientes condiciones. Belarina® debe ser discontinuado de inmediato si alguna de estas condiciones ocurre durante la administración:

- **Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (VTE)**
 - Trombosis venosa presente (en tratamiento anticoagulante) o en el historial médico (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida para tromboembolismo venoso como APC-resistencia (incluyendo Factor V de Leiden), deficiencia antitrombina-III, deficiencia proteína C, deficiencia proteína S.
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada
 - Un alto riesgo de tromboembolismo venoso debido a la presencia de múltiples factores de riesgo
- **Presencia de riesgo de tromboembolismo arterial (ATE)**
 - Trombosis arterial presente o en el historial médico (e.g, infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (e.g. angina pectoris).
 - Enfermedad cerebrovascular, accidente cerebrovascular presente o historial de accidente cerebrovascular o condición prodrómica (e.g. ataque transitorio isquémico, AIT).
 - Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis arterial, como hiperhomocisteinemia y anticuerpos-antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).
 - Historial de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Presencia de un factor de riesgo alto o múltiples factores de riesgo para trombosis arterial o la presencia de un factor de riesgo serio como :
 - Diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - Hipertensión severa
 - Dislipoproteinemia severa
- **Sospecha o presencia de embarazo.**
- **Diabetes mellitus no controlada**
- **Hipertensión arterial no controlada**
- **Hepatitis, ictericia**
- **Trastornos de la función hepática hasta que los valores de la función hepática hayan retornado a lo normal.**

- Prurito generalizado, colestasis, en particular durante un embarazo previo o terapia con estrógenos.
- Síndrome de Dubin Johnson, síndrome de Rotor.
- Antecedente de, o tumores hepáticos existentes.
- Porfiria
- Trastornos graves del metabolismo de los lípidos
- Pancreatitis o antecedentes de tal condición, si se encuentra asociada con hipertrigliceridemia grave.
- Depresión severa.
- Presencia o antecedentes de tumores malignos sensibles a hormonas, por ejemplo de mama o del útero.
- Otosclerosis que se haya deteriorado durante los embarazos previos.
- Amenorrea no explicada.
- Hiperplasia endometrial.
- Sangrado genital sin explicación.
- Hipersensibilidad al acetato de clormadinona, etinilestradiol o alguno de sus excipientes.

Un factor de riesgo severo o factores de riesgos múltiples para trombosis venosa o arterial puede constituir una contraindicación.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Advertencias:

El tabaquismo incrementa el riesgo de los efectos colaterales cardiovasculares graves de los anticonceptivos orales combinados (ACOs). Este riesgo incrementa conforme aumenta la edad y el consumo de cigarrillos y es muy pronunciado en mujeres mayores de 35 años. Mujeres mayores de 35 que fuman deben utilizar otro método anticonceptivo.

Si alguna de las condiciones de riesgo de riesgo abajo mencionadas está presente, se debe discutir la conveniencia de Belarina® con la mujer.

Si estas enfermedades o factores de riesgo se desarrollan o se deterioran durante la administración, la usuaria debe consultar a su médico, para determinar si el tratamiento deberá ser discontinuado.

Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares:

Los resultados de los estudios epidemiológicos muestran que existe una conexión entre la administración de anticonceptivos orales y un incremento del riesgo de la enfermedad tromboembólica arterial o venosa (por ejemplo, el infarto de miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar). Son muy raros los casos reportados de trombosis que ocurren en usuarias de ACOs en otros vasos sanguíneos, por ejemplo hepático, mesentérico, renal o venas y arterias de la retina.

Riesgo de tromboembolismo venoso (VTE):

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado (ACO) conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (VTE, por sus siglas en inglés) comparado con la no utilización de los mismos. Productos que contienen levonogestrel, norgestimate o noretisterona están asociados con el menor riesgo de VTE. Aún no se conoce cómo el riesgo de Belarina® compara con estos productos de menor riesgo. La decisión de usar un producto más que otro de menor riesgo de VTE deberá ser tomada solo después de discutir con la paciente y asegurarse que ella entienda los riesgos de VTE con ACOs, cómo sus factores de riesgo presentes influyen este riesgo y que su riesgo de VTE es más alto en el primer año de uso. Hay también algunas evidencias que el riesgo es incrementado cuando un anticonceptivo es recommenzado después de un reposo en el uso de 4 semanas o más.

En mujeres quienes no usan ACOs y no están embarazadas, cerca de 2 de 10.000 pueden desarrollar un VTE durante el primer año. Sin embargo, en cualquier mujer el riesgo puede ser mayor dependiendo de sus factores de riesgo.

Los estudios epidemiológicos en mujeres quienes usaron baja dosis de ACO (<50mcg etinilestradiol), encontraron que de 10.000 mujeres entre 6 y 12 desarrollará una VTE en un año.

De 10.000 mujeres que usan ACOs con levonorgestrel, alrededor de 6 desarrollará una VTE en un año.

Aún no se conoce cómo el riesgo de ACOs con acetato de Clormadinona compara con el riesgo de ACOs con levonorgestrel.

El número de VTE por año con ACOs de bajas dosis es menor que el número esperado en mujeres durante el embarazo o en el puerperio.

VTE puede ser fatal en 1-2% de los casos.

Factores de Riesgo para VTE:

El riesgo de complicaciones venosas tromboembólicas en usuarias de ACOs puede incrementar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, particularmente si hay múltiples factores de riesgo (ver tabla).

Belarina® está contraindicado si una mujer tiene múltiples factores de riesgo que la ponen en riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento de riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales – en este caso su riesgo total de VTE deberá ser considerado. Si el balance riesgo – beneficio se considera como negativo, un ACO no deberá ser prescrito.

Tabla: Factores de riesgo para VTE

Factor de Riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) mayor a 30kg/m ²)	El riesgo aumenta sustancialmente a medida que aumenta el IMC. Particularmente importante si hay otros factores de riesgo presentes.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía a las piernas o pelvis, neurocirugía o trauma mayor. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo viaje aéreo por más de 4 horas también puede ser un factor de riesgo para VTE, particularmente en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas situaciones es aconsejable discontinuar el uso del parche/píldora/anillo (en el caso de cirugía programada por lo menos 4 semanas previas a la misma), y no reanudarlo hasta 2 semanas después de la removilización completa. Otro método de anticoncepción debe ser utilizado para evitar el embarazo. Se debe considerar el tratamiento antitrombótico si Belarina® no se ha discontinuado a tiempo.
Historia familiar positiva (tromboembolismo venoso en un hermano o padre a una edad relativamente temprana (ej. antes de los 50 años))	Si se sospecha una predisposición genética, la mujer debe ser referida a un especialista para consejería antes de decidir utilizar cualquier ACO.
Otras condiciones médicas asociadas con VTE	Cancer, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Chron o colitis ulcerativa) y enfermedad de células falciformes.
Aumento de edad	Particularmente encima de los 35 años.

No hay un consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y tromboflebitis superficial en el comienzo o progresión de la trombosis venosa.

El aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, particularmente en la 6° semana del puerperio, debe ser considerado.

Síntomas de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar):

En el evento de síntomas las mujeres podrían ser advertidas de solicitar atención médica urgente y de informar a su médico que está tomando un ACO.

Síntomas de trombosis venosa profunda (DVT) pueden incluir:

- **Edema unilateral de una pierna y/o del pie o a lo largo de una vena en la pierna.**
- **Dolor o presión en la pierna el cual puede ser sentido solo cuando se está de pie o caminando.**
- **Calor incrementado en la pierna afectada, piel roja o decolorada sobre la piel.**

Síntomas de embolismo pulmonar (PE) pueden incluir:

- **Aparición repentina inexplicable de dificultad para respirar o respiración rápida.**
- **Repentino inicio de tos el cual puede estar asociado con hemoptisis**
- **Dolor en el pecho**
- **Dolor de cabeza o mareo**
- **Latidos de corazón rápidos o irregulares.**

Algunos de estos síntomas (ej. dificultad para respirar, tos) no son específicos y podrían ser interpretados por error como síntomas de enfermedades más comunes o menos severas (e.g. infección del tracto respiratorio)

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, edema repentino y coloración azul ligera de una extremidad.

Si la oclusión ocurre en el ojo, los síntomas pueden ser visión borrosa no dolorosa, la cual puede progresar a pérdida de la visión. Algunas veces la pérdida de la visión ocurre de manera inmediata.

Riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales (ATE):

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de ACOs con un riesgo incrementado para tromboembolismo arterial (infarto al miocardio) o por

accidente cerebrovascular (e.g. ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular). Eventos tromboembólicos arteriales pueden ser fatales.

Factores de riesgo para ATE:

El riesgo de complicaciones arteriales tromboembolicas o accidente cerebro vascular en con el uso de ACOs incrementa en la mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Belarina® está contraindicado si la mujer tiene un factor de riesgo serio o múltiples factores de riesgo que la pongan a mayor riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento de riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales, en este caso su riesgo total deberá ser considerado. Si el balance de beneficios y riesgos es considerado a ser negativo un ACO no deberá ser prescrito.

Tabla: Factores de riesgo para ATE

Factor de riesgo	Comentario
Incremento de la edad	Particularmente después de los 35 años
Fumar	Mujeres deberán ser advertidas que no deben fumar si ellas desean usar ACOs. Mujeres con más de 35 años quienes continúan fumando deberán ser advertidas para que usen otro método de contracepción.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) por encima de 30Kg/m ²)	Incrementa el riesgo sustancialmente a medida que aumenta el IMC. Particularmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales
Historia positiva familiar (tromboembolismo arterial en un hermano o padre especialmente a temprana edad, antes de los 50 años)	Si una predisposición hereditaria es sospechada la mujer deberá ser referida a un especialista para su evaluación antes de iniciar el uso de anticonceptivos.
Migraña	Un incremento en la frecuencia o severidad de migraña durante el uso de ACOs (lo cual puede ser prodromico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para discontinuar inmediatamente el medicamento
Otras condiciones médicas asociadas con eventos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, enfermedad cardíaca valvular y fibrilación arterial, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico

Síntomas de ATE:

En el evento de síntomas las mujeres deberán buscar atención médica urgente e informar a su médico que está tomando ACO.

Síntomas de accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Repentina debilidad o entumecimiento de la cara, brazos o piernas, especialmente de un lado del cuerpo.
- Repentino problema al caminar, mareo, pérdida del balance o coordinación.
- Repentina confusión, problemas al hablar o entendimiento
- Repentino problema de visión en uno o ambos ojos.
- Repentino dolor de cabeza severo o prolongado sin razón.
- Pérdida de la conciencia con o sin convulsión.

Síntomas temporales sugieren que el evento puede ser un ataque isquémico transitorio (AIT).

Síntomas de infarto al miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, incomodidad, presión, pesadez, sensación de opresión en el pecho, brazo o debajo del esternón.
- Incomodidad radiante a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago.
- Sensación de estar lleno, teniendo indigestión o ahogamiento.
- Sudoración, náusea, vómitos, o mareos.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aire.
- Palpitaciones rápidas o irregulares.

Las usuarias de ACOs deberán estar específicamente en contacto con su médico en el caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de sospecha o confirmación de trombosis el uso de Belarina® deberá ser discontinuado.

Tumores:

Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos orales son un factor de riesgo para desarrollar cáncer cervical en la mujer infectada con el virus del papiloma humano (HPV). Sin embargo, hay todavía dudas acerca de que este hallazgo esté influenciado por confusión (e.g. diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de barreras anticonceptivas).

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que durante la administración de anticonceptivos orales hubo un ligero incremento del riesgo de cáncer de mama (RR = 1,24). El incremento del riesgo es transitorio y gradualmente se reduce dentro de los 10 años posteriores a la terminación de la

administración. Estos estudios no indican las causas. El mayor riesgo observado puede ser atribuible al diagnóstico temprano del cáncer de mama en las usuarias de ACO, los efectos biológicos de los ACO o una combinación de ambas.

Durante la toma de anticonceptivos orales se han reportado tumores hepáticos, en raros casos benignos y en algunos más raros malignos, En casos aislados estos tumores han conducido a hemorragia intrabdominal que amenazó la vida. En el caso de dolor abdominal grave que no desaparece de manera espontánea, hepatomegalia o signos de hemorragia intrabdominal, debe tomarse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático y Belarina® debe ser discontinuado.

Otras enfermedades:

Muchas mujeres tomando anticonceptivos orales tuvieron un ligero incremento en la tensión arterial; sin embargo, un incremento clínicamente significativo es raro. La conexión entre la administración de anticonceptivos orales y una hipertensión clínicamente manifiesta hasta el momento no ha sido confirmada. Si se presenta un incremento clínicamente significativo de la tensión arterial durante la administración de Belarina® la preparación debe ser discontinuada y debe tratarse la hipertensión. Belarina® puede volver a utilizarse tan pronto como los valores de tensión arterial hayan retornado a lo normal con la terapia antihipertensiva.

En las mujeres con antecedentes de herpes gestacional puede haber una recurrencia durante la administración de ACO. En mujeres con antecedentes de hipertrigliceridemia o un antecedente familiar de tal, el riesgo de pancreatitis se incrementa durante la administración de ACO. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la discontinuación del uso de ACO hasta que los valores de la función hepática retornen a lo normal. La recurrencia de la ictericia colestática que ocurrió primero durante el embarazo o el uso previo de hormonas sexuales requiere la discontinuación de ACO.

Los ACO pueden afectar la resistencia periférica a la insulina o la tolerancia a la glucosa. Por tanto, las diabéticas deben ser monitorizadas cuidadosamente mientras tomen anticonceptivos hormonales.

Raramente, puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con un antecedente de cloasma del embarazo. Las mujeres con una tendencia a desarrollar cloasma deben evitar la exposición al sol y la radiación ultravioleta durante la administración de los anticonceptivos hormonales.

Debido a que este producto contiene lactosa, las pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de la lactasa Lapp o una mala absorción de glucosa – galactosa no deben tomar este producto medicinal.

Precauciones:

La administración de estrógeno o combinaciones estrógeno/progestágeno puede tener efectos negativos en ciertas enfermedades o condiciones, por lo que es necesaria una supervisión médica en los siguientes casos:

- Epilepsia
- Esclerosis múltiple
- Tetano
- Migraña Asma
- Insuficiencia cardíaca o renal
- Corea menor
- Diabetes mellitus
- Enfermedades hepáticas
- Dislipoproteinemia
- Enfermedades autoinmunes (incluyendo Lupus eritematoso sistémico)
- Obesidad (BMI > 30kg/m²)
- Hipertensión
- Endometriosis
- Varices
- Flebitis
- Trastornos de coagulación de la sangre
- Mastopatía
- Mioma uterino
- Herpes gestacional
- Depresión
- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa).

Examen médico/consulta:

Antes del inicio o reinicio de Belarina® se debe realizar el historial médico completo (incluyendo el historia familiar), y se deberá descartar que haya un embarazo. Se deberá tomar la presión arterial y hacer un examen físico teniendo en consideración las contraindicaciones y las precauciones. Éste debe repetirse anualmente durante la administración de Belarina®. También es necesario un examen médico con regularidad debido a las contraindicaciones (por ejemplo, ataques isquémicos transitorios) o factores de riesgo (por ejemplo, antecedentes

de trombosis venosa o arterial en la familia) que pueden ocurrir por primera vez con la administración de un anticonceptivo oral. El examen médico también debe incluir la medición de la tensión arterial, exámen de mamas, del abdomen, de los órganos genitales internos y externos, un frotis cervical y pruebas de laboratorio adecuadas.

Es importante que la mujer preste atención a la información sobre trombosis venosa y arterial incluyendo el riesgo de Belarina® comparado con otros ACO, los síntomas VTE y ATE y que conozca los factores de riesgo y qué hacer en caso de sospecha de trombosis.

La mujer deberá también ser instruida en leer cuidadosamente el prospecto y a adherirse a las advertencias dadas. La frecuencia y naturaleza de examinación deberá estar basada sobre guías prácticas establecidas y ser adaptadas a cada mujer individual.

Se debe informar a la mujer que las pastillas anticonceptivas hormonales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia:

La omisión de una tableta rosa activa, vómitos o trastornos intestinales como la diarrea, la administración concomitante a largo plazo de ciertos medicamentos o en casos muy raros trastornos metabólicos, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Impacto en el control del ciclo:

Sangrado intermenstrual y manchado:

Todos los anticonceptivos orales pueden causar sangrado vaginal irregular (sangrado intermenstrual/manchado), especialmente en los primeros ciclos de administración. Por lo tanto, debería realizarse una evaluación médica de los ciclos irregulares, después de un período de ajuste de alrededor de tres ciclos. Si durante la administración de Belarina® persiste el sangrado u ocurre después de los ciclos regulares, se debe llevar a cabo un examen médico para descartar embarazo o un desorden organico. Después de descartar embarazo o desorden organico, Belarina® se puede seguir administrando o cambiar a otra preparación. Los sangrados intermenstruales pueden ser un signo de la disminución de eficacia anticonceptiva.

Ausencia de sangrado por privación:

Después de 24 días de administración de las tabletas rosas (activas), comúnmente ocurre el sangrado durante el intervalo de administración de las tabletas blancas (placebo). Ocasional y particularmente en los primeros meses de administración, el sangrado se puede ausentar. Sin embargo, esto no tiene que ser una indicación de un efecto anticonceptivo reducido. Si la menstruación no se presenta después de un ciclo de administración en el que no se olvidó tomar ninguna tableta rosa, no se extendió el periodo de 4 días de toma de tabletas blancas o continuó con un descanso, no se tomaron otros medicamentos en forma concomitante, y no hay vómito o diarrea, el embarazo es poco probable y la administración de Belarina® debe continuar. Si Belarina® no se tomó de acuerdo a las instrucciones antes de la primera ausencia de la menstruación o ésta no se presenta durante dos ciclos consecutivos, el embarazo debe ser descartado antes de continuar con la administración.

Los preparados medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben tomarse junto con Belarina® ya que el efecto anticonceptivo se puede ver afectado. Han sido reportados sangrados leves intermenstruales y casos aislados de embarazos no deseados.

Efectos en métodos de diagnóstico:

Los resultados de algunas pruebas de laboratorio pueden ser alterados por el uso de ACO incluyendo aquellos donde se determine la función del hígado, corteza renal y función tiroidea, el nivel de ciertas proteínas en plasma (e.j. SHBG, lipoproteínas) los parámetros de metabolismo de carbohidratos, tiempo de coagulación y fibrinólisis, velocidad de descenso de lípidos (incrementada), valores séricos de hierro y cobre, y fosfata alcalina leucocítica.

La forma y grado depende en cierta forma de la manera y dosis de las hormonas usadas. Los analistas de laboratorio que realizan las pruebas deben estar informados del uso de ACO si estas pruebas deben ser tomadas.

3.1.9.5. BELARA® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19908328
Radicado : 2014140250
Fecha : 2014/10/28
Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.
Fabricante : Grunenthal GMBH

Composición: Cada tableta recubierta contiene acetato de clormadinona 2 mg, etinilestradiol 0.03 mg

Acta No. 02 de 2015

Página 336 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Anticoncepción hormonal. Tratamiento de acné papulo-pustular moderado en mujeres para quienes está indicada la anticoncepción hormonal con etinilestradiol/acetato de clormadinona.

Contraindicaciones: Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben tomar cuando se dan las circunstancias descritas a continuación. Belara® debería interrumpirse inmediatamente si aparece alguno de estos condicionantes durante su uso: otrombosis arterial o venosa existente o preexistente (por ejemplo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, infarto cerebral) o signos iniciales o prodrómicos de trombosis, tromboflebitis o síntomas embólicos (por ejemplo, episodio isquémico transitorio, angina de pecho) o cirugía programada (al menos con antelación de 4 semanas) y durante un periodo de inmovilización, como el que se produce tras un accidente (por ejemplo, un yeso colocado después de un accidente) o diabetes mellitus con cambios vasculares o diabetes mellitus no controlada o hipertensión arterial no controlada o aumento significativo de la presión arterial (valores constantemente por encima de 140/90 mm hg) o predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis venosa o arterial, como resistencia a la apc, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína s, hiperhomocisteinemia y anticuerpos-antifosfolípidos (anticuerpos cardiolipínicos, anticoagulantes lúpicos) o hepatitis, ictericia, trastornos de la función hepática hasta que los valores hepáticos vuelvan a la normalidad o prurito generalizado, colestasis, especialmente durante un embarazo previo o terapia con estrógenos o síndrome de dubin-johnson, síndrome de rotor, alteraciones del flujo biliar o antecedentes o existencia de tumores hepáticos. o dolor epigástrico severo, hepatomegalia o síntomas de hemorragia intra-abdominal o primera ocurrencia o repetición de porfiria (las tres formas, en particular la porfiria adquirida) o presencia o antecedentes de tumores malignos sensibles a hormonas, por ejemplo, de mama o de útero o alteraciones graves del metabolismo lipídico o pancreatitis o antecedentes de la misma, si está asociada a hipertrigliceridemia severa o primeros síntomas de cefaleas migrañosas o episodios más frecuentes de cefaleas severas inusuales o antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales ("migraña acompañada") o alteraciones sensoriales agudas, por ejemplo, alteraciones visuales o auditivas o alteraciones motoras (particularmente paresia) o aumento de ataques epilépticos o depresión grave o otosclerosis recrudesciente durante embarazos anteriores o amenorrea de causa desconocida o hiperplasia endometrial o hemorragia genital de causa desconocida. Hipersensibilidad al acetato de clormadinona, etinilestradiol o a alguno de los excipientes. Un factor de riesgo grave o múltiples

Acta No. 02 de 2015

Página 337 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

factores de riesgo de trombosis arterial o venosa pueden constituir una contraindicación.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información para prescribir versión 11.0 de 27/10/2014

Nueva Dosificación:

Posología y método de administración:
Posología:

Se debe tomar una tableta recubierta todos los días a la misma hora (preferiblemente en la noche) por 21 días consecutivos, seguidos por una pausa de siete días en los cuales no se toma ninguna tableta recubierta; deberá ocurrir un sangrado por privación parecido a la menstruación dos a cuatro días después de la administración de la última tableta recubierta. Después del intervalo de siete días sin medicamento, deberá continuar su administración con el siguiente paquete de Belara®, independientemente de si ha parado o no el sangrado.

Las tabletas recubiertas deben sacarse del envase blister en la posición marcada con el correspondiente día de la semana y tragarse entera, con líquido en caso de que sea necesario. Las tabletas recubiertas se deberán tomar diariamente siguiendo la dirección de la flecha.

Inicio de la administración de las tabletas recubiertas:

Sin previa administración de un anticonceptivo hormonal (durante la última menstruación):

La primera tableta recubierta deberá ser tomada en el día uno del ciclo natural de la mujer, es decir, en el primer día de sangrado de la siguiente menstruación. Si la primera tableta recubierta se toma el primer día de la menstruación, la anticoncepción inicia el primer día de la administración y continúa también durante el intervalo de 7 días sin ingestión del medicamento.

La primera tableta recubierta también se puede tomar del 2° al 5° día de la

Acta No. 02 de 2015

Página 338 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

menstruación, independientemente de si el sangrado ha cesado o no. En este caso, se deben tomar medidas de anticoncepción de barrera adicionales durante los primeros 7 días de la administración.

Si la menstruación tiene más de 5 días de haber iniciado, entonces la mujer debe ser instruida a que espere su próxima menstruación antes de empezar a tomar Belara®.

Cambio de otro anticonceptivo hormonal a Belara®:

Cambio de otro anticonceptivo hormonal combinado:

La mujer debe iniciar a tomar Belara® el día después del intervalo usual en el que no se toman tabletas o el intervalo de tabletas placebo de su anticonceptivo hormonal combinado anterior.

Cambio de una píldora con sólo progestágeno ('POP'):

La primera tableta recubierta de Belara® debe tomarse el día después de haber terminado de tomar el preparado de progestágeno solo. Durante los primeros siete días deben utilizarse medidas anticonceptivas de barrera adicionales.

Cambio de una inyección hormonal o implante anticonceptivo:

La administración de Belara® se puede iniciar el día de retiro del implante o el día que se tenía prevista la inyección. Se deben utilizar métodos anticonceptivos de barrera los primeros 7 días de la administración.

Después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre:

Después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre, la administración de Belara® puede iniciarse de inmediato.

En este caso no se requieren medidas anticonceptivas adicionales.

Después del parto o un aborto espontáneo o provocado en el segundo trimestre de embarazo:

Después del parto, mujeres que no estén lactando pueden iniciar la administración 21-28 días después del parto en cuyo caso no se requieren medidas anticonceptivas de barrera adicionales.

Si la administración inicia a más de 28 días después del parto, es necesario tomar medidas anticonceptivas de barrera adicionales durante los primeros 7 días de administración.

Si una mujer ya había tenido relaciones sexuales, se debe descartar un embarazo o ella

tiene que esperar hasta la siguiente menstruación antes de iniciar la administración.

Lactancia:

Belara® no debe ser tomado por mujeres en período de lactancia.

Después de la discontinuación de Belara®:

Después de haber discontinuado la administración de Belara® el ciclo actual puede prolongarse por alrededor de una semana.

En mujeres que sufren de acné papulo-pustuloso no se puede excluir una recurrencia de los síntomas del acné después de la discontinuación de Belara®. En este caso debería considerarse un tratamiento alternativo del acné.

Administración irregular de tabletas:

En caso que una mujer haya olvidado tomar una tableta recubierta pero la toma dentro de 12 horas, no se requieren medidas anticonceptivas adicionales. Las usuarias deben continuar tomando las tabletas recubiertas de forma usual.

Si el intervalo de toma usual se excede por más de 12 horas, se puede reducir la protección anticonceptiva. El manejo de las tabletas olvidadas puede guiarse por las siguientes dos reglas básicas:

1. La toma de las tabletas nunca se debe discontinuar durante más de 7 días.
2. Se requiere tomar las tabletas durante 7 días sin interrupción para obtener una supresión adecuada del eje hipotálamo-pituitaria-ovarios.

La última tableta recubierta olvidada se deberá tomar inmediatamente, incluso si esto significa tomar dos tabletas al mismo tiempo. Las demás tabletas recubiertas se deberán tomar de la forma usual. Adicionalmente se deberán utilizar medidas anticonceptivas de barrera, por ejemplo condones, durante los siguientes siete días. Si las tabletas se olvidaron durante la semana 1 de ciclo y se tiene relaciones sexuales en los siete días anteriores al olvido de las tabletas (incluyendo el intervalo sin tabletas) se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Entre más tabletas se olviden y entre más cerca se esté al intervalo regular sin tabletas, mayor será el riesgo de embarazo.

Si el envase actual contiene menos de siete tabletas, el siguiente envase de Belara® debe iniciarse en cuanto se termine el envase actual, es decir, no debe haber ningún intervalo entre los envases. El sangrado por privación normal no ocurrirá probablemente hasta que se haya terminado el segundo envase; sin embargo, puede ocurrir hemorragia por disrupción o manchado con frecuencia durante la administración

de tabletas. Si el sangrado por privación no se presenta después de haber tomado el segundo envase, debe realizarse una prueba de embarazo.

Instrucciones en caso de vómito o diarrea:

Si el vómito ocurre dentro de 4 horas después de la administración de las tabletas o se desarrolla una diarrea severa, la absorción puede ser incompleta y no se puede asegurar la protección anticonceptiva. Debe continuarse la administración de Belara®.

Instrucciones para mujeres que deseen una protección anticonceptiva y padecen concomitantemente de acné papulo-pustular moderado:

El tratamiento del acné debe ser manejado en estrecha cooperación con un dermatólogo, ya que el tratamiento del acné con Belara® no es un tratamiento de primera línea y sólo está indicado en mujeres que desean anticoncepción y para las cuales el uso de un producto anticonceptivo ha sido cuidadosamente evaluado. En mujeres que padecen de acné papulo-pustular moderado una mejoría de los síntomas del acné puede esperarse 2 a 3 semanas después del inicio de la administración de Belara®. Si el inicio de la acción no se observa después de tres ciclos de medicación, un tratamiento alternativo para el acné debe ser considerado. La duración máxima del tratamiento en estudio clínico fue de 12 meses. Las mujeres deberían ser informadas acerca de la recurrencia potencial de síntomas del acné después de una discontinuación del tratamiento.

Cómo retrasar un sangrado por privación:

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con otro envase blister de Belara® sin dejar ningún intervalo de descanso entre la toma de comprimidos. La prolongación de la toma puede mantenerse tanto tiempo como desee hasta que se acabe el segundo envase. Durante esta prolongación de la toma, la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado (spotting). A continuación se deja el intervalo de descanso habitual entre tabletas de 7 días y se reanuda la toma regular de Belara®. Para cambiar el periodo a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada conforme a su ciclo actual, debe acortar el siguiente intervalo de descanso entre la toma de tabletas tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no aparezca una hemorragia por privación y de que experimente hemorragia por disrupción o manchado durante la toma del siguiente envase (como ocurre cuando se retrasa un periodo).

Nuevas Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben tomar cuando se dan las circunstancias descritas a continuación. Belara® debiera interrumpirse inmediatamente si aparece alguno de estos condicionantes durante su uso:

Acta No. 02 de 2015

Página 341 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Presencia o riesgo de Tromboembolismo Venoso (VTE)
 - Tromboembolismo venosa actual (en tratamiento con anticoagulantes) o historia de VTE (ej. trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida para tromboembolismo venoso como resistencia APC (incluyendo Factor V Leiden), deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada

Un alto riesgo de tromboembolismo venosos debido a la presencia de múltiples factores de riesgo
- Presencia de riesgo de tromboembolismo arterial (ATE)
 - Tromboembolismo arterial presente o historia de ATE (ej. infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (e.g. angina pectoris).
 - Enfermedad cerebrovascular, accidente cerebrovascular presente o historial de accidente cerebrovascular o condición prodrómica (e.g. ataque isquémico transitorio, AIT).
 - Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis arterial, como hiperhomocisteinemia y anticuerpos-antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).
 - Historial de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Alto riesgo de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o la presencia de un factor de riesgo serio como :
 - Diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - Hipertensión severa
 - Dislipoproteinemia severa
- Pérdida de control de diabetes mellitus
- Hipertensión no controlada o incremento significativo de la presión sanguínea (valores constantemente por encima de 140/90 mmHg)
- Hepatitis, ictericia, desorden de la función hepática mientras los valores de función hepática no regresen a la normalidad
- Prurito generalizado, colestasis, en particular durante un embarazo previo o terapia con estrógeno
- Síndrome de Dubin-Johnson, Síndrome de Rotor, desorden de flujo biliar.
- Presencia o historial de tumores hepáticos
- Dolor epigástrico severo, hepatomegalia o síntomas de hemorragia intra-abdominal
- Porfiria por primera vez o recurrencia (todas las tres formas, en particular la adquirida)
- Presencia o historia de tumores malignos hormono sensibles (e.g. útero o senos)

Acta No. 02 de 2015

Página 342 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Desorden severo de metabolismo de lípidos
- Pancreatitis o historia de la condición, si está asociada con hipertrigliceridemia severa.
- Síntomas de dolor de cabeza migrañoso por primera vez o ocurrencia más frecuente de dolor de cabeza inusualmente severo.
- Desorden sensorial agudo, e.g. desorden visual o auditivo.
- Desorden motor (particularmente paresis)
- Incremento de convulsiones epilépticas
- Depresión severa
- Deterioro de otosclerosis durante embarazos previos
- Amenorrea no explicativa
- Hiperplasia endometrial
- Sangrado genital no explicado
- Hipersensibilidad a las sustancias activas o algún excipiente.

Un factor de riesgo severo o factores de riesgos múltiples para trombosis venosa o arterial puede constituir una contraindicación.

Nuevas Advertencias:

El tabaquismo aumenta el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares severas de los anticonceptivos orales combinados (AOC). El riesgo aumenta en fumadoras y con la edad, en particular, en mujeres por encima de los 35 años. Las mujeres fumadoras con más de 35 años de edad deberán utilizar otro método anticonceptivo.

La administración de AOC se asocia con un aumento del riesgo de diversas enfermedades graves, como infarto de miocardio, tromboembolismo, infarto cerebral o neoplasias hepáticas. Otros factores de riesgo, como hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y diabetes aumentan significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad.

Si está presente alguna de las condiciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación, se debe considerar la relación beneficio/riesgo en el uso de Belara® y se debe informar a la mujer antes de que empiece a tomar las tabletas. Si se desarrolla o empeora alguna de estas enfermedades o factores de riesgo durante la administración, se debe aconsejar a la mujer que consulte a su médico, el cual deberá entonces decidir si el tratamiento se debe discontinuar.

Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares:

Los resultados de estudios epidemiológicos indican una relación entre el uso de un anticonceptivo oral y una elevación del riesgo de enfermedades arteriales y venosas trombóticas y tromboembólicas, como infarto de miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos acontecimientos son raros. En casos muy raros se ha reportado trombosis con el uso de anticonceptivos en otros vasos sanguíneos, e.g. hepáticos, mesentéricos, renales o venas y arterias de la retina.

Riesgo de tromboembolismo venoso (VTE):

El uso de algunos anticonceptivos orales combinados conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (VTE) comparado con la no utilización de los mismos. Productos que contienen levonogestrel, norgestimate o noretisterona están asociados con menor riesgo de VTE. Aún no se conoce cómo el riesgo de Belara® se compara con el de estos productos. La decisión de usar un producto más que otro de menor riesgo de VTE deberá ser tomada solo después de discutir con la paciente para asegurarse que entienda los riesgos de VTE con anticonceptivos, cómo sus factores de riesgo actuales influyen en este riesgo y que su riesgo de VTE es más alto en el primer año de uso. Hay también algunas evidencias que el riesgo se incrementa cuando un anticonceptivo es recommenzado después de un reposo de 4 semanas o más.

En mujeres quienes no usan un anticonceptivo y no están embarazadas, cerca de 2 de 10.000 podrían desarrollar VTE en un año. Sin embargo, en algunas mujeres el riesgo puede ser más alto, dependiendo de sus factores de riesgo (ver a continuación).

Estudios epidemiológicos en mujeres quienes usan dosis bajas de anticonceptivos combinados hormonales (< 50mcg de etinilestradiol) han encontrado que de 10.000 mujeres, entre 6 y 12 desarrollarán VTE en un año.

De 10.000 mujeres que usan un anticonceptivo combinado de levonorgestrel, cerca de 6 desarrollarán un VTE en un año.

No se conoce aún como es el riesgo de un anticonceptivo combinado de clormadinona comparado con el riesgo de los anticonceptivos combinados que contienen levonorgestrel.

El número de VTE por año con bajas dosis de anticonceptivos es más bajo que el número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período postparto.

VTE puede ser fatal en 1-2% de los casos.

Factores de riesgo para VTE:

El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta en mujeres con factores de riesgo adicionales usando AOC, particularmente si hay múltiples factores de riesgo (ver tabla):

Belara® está contraindicado si una mujer tiene múltiples factores de riesgo que la pongan en alto riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el incremento en el riesgo sea mayor que la suma de factores individuales, en tal caso su riesgo total de VTE deberá ser considerado. Si el balance riesgo beneficio es considerado a ser negativo el anticonceptivo no deberá ser prescrito

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) mayor a 30Kg/m ²)	Incrementa el riesgo sustancialmente con el aumento del IMC. Particularmente importante si otro factor de riesgo también está presente.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, alguna cirugía de piernas o pelvis, neurocirugía, o trauma mayor. Nota: inmovilización temporal incluyendo viaje aéreo por más de 4 horas puede también ser un factor de riesgo para VTE, particularmente en mujeres con otros factores de riesgo	En estas situaciones es recomendable discontinuar el uso del anticonceptivo (parche, píldora, anillo) (en el caso de cirugías electivas al menos 4 semanas antes) y no retomarlo al menos 2 semanas después de completada la removilización. Otro método de contracepción deberá ser usado para evitar embarazo. Tratamiento antitrombótico deberá ser considerado si Belara® no se ha discontinuado por adelantado.
Historia positiva familiar (tromboembolismo venoso en un hermano o padre especialmente a temprana edad, es decir antes de los 50 años)	Si una predisposición hereditaria es sospechada la mujer deberá ser referida a un especialista para su evaluación antes de iniciar el uso de anticonceptivos.
Otras condiciones médicas asociadas con VTE	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Cronh o colitis ulcerosa) y enfermedad de células falciformes
Edad avanzada	Particularmente después de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y tromboflebitis superficial en el comienzo o progresión de la trombosis venosa.

El riesgo incrementado de tromboembolismo en el embarazo, y particularmente a las 6 semanas del puerperio, debe ser considerado

Síntomas de trombosis venosa VTE (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar):

En el evento de síntomas las mujeres deberían ser advertidas de solicitar atención médica urgente y de informar a su médico que está tomando anticonceptivo orales combinados.

Síntomas de trombosis venosa profunda (DVT) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de una pierna y/o del pie o a lo largo de una vena en la pierna.

- Dolor o presión en la pierna el cual puede ser sentido solo cuando se está de pie o caminando.
- Calor incrementado en la pierna afectada, piel roja o decolorada sobre la pierna.

Síntomas de embolismo pulmonar (PE) pueden incluir:

- Aparición repentina inexplicable de dificultad para respirar o respiración rápida.
- Repentino inicio de tos el cual puede estar asociado con hemoptisis
- Dolor en el pecho
- Dolor de cabeza o mareo
- Latidos de corazón rápidos o irregulares.

Algunos de estos síntomas (e.g. dificultad para respirar, tos) no son específicos y podrían ser interpretados por error como síntomas de enfermedades más comunes o menos severos (e.g. infección del tracto respiratorio)

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón repentina y decoloración azul ligera de las extremidades.

Si la oclusión ocurre en el ojo, los síntomas pueden ser desde visión borrosa no dolorosa, la cual puede progresar a pérdida de la visión. Algunas veces la pérdida de la visión ocurre de manera inmediata.

Riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales (ATE):

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de anticonceptivos con un riesgo incrementado para tromboembolismo arterial (infarto al miocardio) o por accidente cerebrovascular (e.g. accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular). Eventos tromboembólicos arteriales pueden ser fatales.

Factores de riesgo para ATE:

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en usuarias de anticonceptivos incrementa en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Belara® está contraindicado si la mujer tiene uno o múltiples factores de riesgo para ATE que la pongan en alto riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo es posible que el incremento en el riesgo sea mayor que la suma de sus factores individuales, en este caso el riesgo total deberá ser considerado. Si el balance de beneficios y riesgos es considerado a ser negativo el anticonceptivo no deberá ser prescrito

Tabla de factores de riesgo para ATE

Factor de riesgo	Comentario
------------------	------------

Acta No. 02 de 2015

Página 346 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Incremento de la edad	Particularmente después de los 35 años
Fumar	Mujeres deberán ser advertidas que no deben fumar si ellas desean usar anticonceptivos orales combinados. Mujeres con más de 35 años quienes continúan fumando deberán ser advertidas para que usen otro método de contracepción.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta sustancialmente a medida que aumenta el IMC. Particularmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Historia positiva familiar (tromboembolismo arterial en un hermano o padre especialmente a temprana edad, antes de los 50 años)	Si una predisposición hereditaria es sospechada la mujer deberá ser referida a un especialista para su evaluación antes de iniciar el uso de anticonceptivos orales combinados.
Migraña	Un incremento en la frecuencia o severidad de migraña durante el uso de ACOs (lo cual puede ser prodómico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para discontinuar inmediatamente el medicamento.
Otras condiciones médicas asociadas con eventos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, enfermedad cardíaca valcular y fibrilación arterial, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de ATE:

En el evento de síntomas las mujeres deberán buscar atención médica urgente e informar a su médico que está tomando anticonceptivos orales combinados (ACOs).

Síntomas de accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Repentina debilidad o entumecimiento de la cara, brazos o piernas, especialmente de un lado del cuerpo.
- Repentinos problemas al caminar, mareo, pérdida del balance o coordinación.
- Repentina confusión, problemas al hablar o entender
- Repentino problema de visión en uno o ambos ojos.
- Repentino dolor de cabeza severo o prolongado sin razón.
- Pérdida de la conciencia con o sin convulsión.

Síntomas temporales sugieren que el evento puede ser un accidente isquémico transitorio (TIA)

Síntomas de infarto al miocardio (MI) pueden incluir:

- Dolor, disconfort, presión, pesadez, sensación de compresión en el pecho, brazo o debajo del esternón.
- Disconfort que se irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago.
- Sensación de estar lleno, teniendo indigestión o ahogamiento.

Acta No. 02 de 2015

Página 347 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Sudoración, náusea, vómitos, o mareos.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aire
- Palpitaciones rápidas o irregulares.

Las usuarias de ACOs deberán consultar asu médico en caso de posibles síntomas de trombosis. Belara® deberá ser discontinuado al sospechar o confirmar trombosis.

Tumores:

Estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos hormonales son un factor de riesgo para desarrollar cáncer cervical en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (HPV). Sin embargo, hay todavía controversia acerca de que este hallazgo esté influenciado por confusión (e.g. diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de anticonceptivos de barrera).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que hay un ligero incremento del riesgo (RR=1.24) de tener cáncer de seno diagnosticado en mujeres quienes están usando ACOs. El aumento de riesgo disminuye gradualmente durante el curso de 10 años después de suspender el uso de anticonceptivos, al riesgo relacionado a la edad. Debido a que el cáncer de seno es raro en mujeres menores de 40 años de edad, el número de cáncer de seno diagnosticados en mujeres usando ACOs es pequeño en relación al riesgo general de cáncer de seno.

En raros casos se han reportado tumores benignos de hígado, y en casos aún más raros, tumores malignos de hígado en usuarias de anticonceptivos hormonales. En casos aislados estos tumores han llevado a hemorragias intraabdominales severas. Un tumor hepático debería ser considerado como diagnóstico diferencial cuando hay dolor abdominal severo, agrandamiento del hígado, o signos de hemorragia intra abdominal en mujeres tomando anticonceptivos; en estos casos Belara® debe ser discontinuado.

Otras condiciones:

A pesar de que pequeños incrementos en la presión sanguínea han sido reportados en algunas mujeres tomando anticonceptivos, el incremento clínicamente significativo es raro. Una relación entre anticonceptivos hormonales e hipertensión clínica no ha sido establecida. Sin embargo, si se desarrolla hipertensión durante el uso de Belara® es prudente que el médico suspenda el anticonceptivo y trate la hipertensión. Donde se considere apropiado, el uso de Belara® puede ser reanudado si los valores normotensos pueden ser registrados con terapia antihipertensiva.

En mujeres con historia de herpes gestacional, puede haber una reincidencia durante la administración de ACOs. En mujeres con una historia personal o familiar de

hipertrigliceridemia, el riesgo a pancreatitis se incrementa durante la administración de ACOs. Disturbios crónicos o agudos de la función hepática puede necesitar la discontinuación del uso de ACOs hasta que los valores de función hepática regresen a lo normal. Recurrencia de ictericia colestática la cual ocurre durante el primer embarazo o el uso previo de hormonas sexuales, requerirá de la discontinuación de ACOs.

Los ACOs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y tolerancia a la glucosa, por lo que los pacientes con diabetes deberán ser cuidadosamente monitoreados mientras toman anticonceptivos hormonales.

Cloasma puede ocasionalmente ocurrir, especialmente en mujeres con una historia de cloasma gravídico. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar exposición al sol o radiación ultravioleta mientras toma anticonceptivos hormonales.

Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este producto.

Precauciones:

La administración de estrógeno o combinaciones de estrógeno/progestágeno pueden tener efectos negativos en ciertas enfermedades/condiciones. Se requiere supervisión médica especial en:

- Epilepsia
- Esclerosis múltiple
- Tetania
- Mografía
- Asma
- Insuficiencia renal o cardíaca
- Corea
- Diabetes Mellitus
- Enfermedades hepáticas
- Dislipoproteinemia
- Enfermedades autoinmunes (incluyendo lupus eritematoso sistémico)
- Obesidad
- Hipertensión
- Endometriosis
- Varicosis
- Flebitis
- Desórdenes de la coagulación
- Mastopatía
- Miomas uterinos
- Herpes gestacional

- Depresión
- Enfermedad inflamatoria crónica intestinal (Enfermedad de Chron, colitis ulcerativa)
-

Exámen médico/consulta:

- Antes de iniciar Belara® se debe realizar una historia médica completa (incluyendo historia familiar), así como debe descartarse un embarazo. Se debe tomar la presión arterial y se debe realizar un examen físico, guiado por las contraindicaciones y precauciones. Estos deben ser realizados anualmente durante la administración de Belara®. Un examen médico general también es necesario debido a que las contraindicaciones (e.g. accidente isquémico transitorio) y los factores de riesgo (e.g. historia de trombosis arterial o venosa en la familia) pueden ocurrir por primera vez durante la administración de un anticonceptivo hormonal. El examen médico debe incluir la medición de presión arterial, examen mamario, del abdomen y de los genitales internos y externos, una citología cervical y exámenes de laboratorio apropiados.
- Es importante informar a la mujer sobre la trombosis arterial y venosa, incluyendo el riesgo de Belara® comparados con otros ACOs, los síntomas de VTE y ATE, los factores de riesgo conocidos y qué hacer en el evento de una sospecha de trombosis.
- La mujer también debe ser instruida de leer cuidadosamente el inserto y adherirse a los consejos indicados. La frecuencia y naturaleza de las examinaciones debe basarse en las guías de práctica clínica establecidas y adaptado a cada mujer individual.

Se debe informar a la mujer que la administración de anticonceptivos orales, no protegen frente a infecciones por el VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

Tratamiento concomitante del acné papulo-pustular moderado:

El tratamiento con Belara® se limita estrictamente a mujeres que desean tener protección anticonceptiva y para quienes el uso anticonceptivo seguro del producto ha sido evaluado de manera cuidadosa.

Eficacia alterada:

La omisión de una tableta recubierta, el vómito o trastornos intestinales incluyendo diarrea, la administración concomitante de ciertos medicamentos a largo plazo o, muy

Acta No. 02 de 2015

Página 350 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

raramente, las alteraciones metabólicas, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Impacto en el control del ciclo:

Hemorragia disruptiva y manchado:

Todos los anticonceptivos orales pueden causar hemorragia vaginal irregular, hemorragia por disrupción y manchado, en particular durante los primeros ciclos de administración. Por lo tanto, se deberá hacer una valoración médica de los ciclos irregulares después de un período de ajuste de aproximadamente tres ciclos. Si durante la administración de Belara® la hemorragia persiste o vuelve después de ciclos previos regulares se recomienda un examen exhaustivo con el fin de descartar un embarazo o cualquier trastorno orgánico. Después de haber sido descartado un embarazo y un trastorno orgánico, se puede continuar la administración de Belara® o hacer el cambio a otra preparación.

La hemorragia intermenstrual puede ser una indicación de que la eficacia anticonceptiva esté disminuida.

Ausencia de hemorragia por privación:

Después de 21 días de tratamiento ocurre generalmente la hemorragia por privación. Ocasionalmente y en particular durante los primeros meses de administración, la hemorragia por privación puede que no aparezca. Sin embargo, esto no tiene por qué ser un indicador de disminución del efecto anticonceptivo. Si la hemorragia no aparece después de un ciclo en el que no se ha olvidado tomar ninguna tableta recubierta, no se ha ampliado el periodo de descanso de 7 días, no se han tomado otros medicamentos concomitantemente y no han aparecido vómitos o diarrea, el embarazo es poco probable y debe continuarse con el uso de Belara®. Si no se administró Belara® de acuerdo a las instrucciones previo a la primera ausencia de hemorragia por privación, o la hemorragia por privación no ocurre en dos ciclos consecutivos, deberá excluirse un embarazo antes de continuar con la administración.

No se deben tomar hierbas medicinales que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) junto con Belara®.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información para prescribir versión 11.0 de 27/10/2014

Nueva Dosificación:

Posología y método de administración:

Posología:

Se debe tomar una tableta recubierta todos los días a la misma hora (preferiblemente en la noche) por 21 días consecutivos, seguidos por una pausa de siete días en los cuales no se toma ninguna tableta recubierta; deberá ocurrir un sangrado por privación parecido a la menstruación dos a cuatro días después de la administración de la última tableta recubierta. Después del intervalo de siete días sin medicamento, deberá continuar su administración con el siguiente paquete de Belara®, independientemente de si ha parado o no el sangrado.

Las tabletas recubiertas deben sacarse del envase blister en la posición marcada con el correspondiente día de la semana y tragarse entera, con líquido en caso de que sea necesario. Las tabletas recubiertas se deberán tomar diariamente siguiendo la dirección de la flecha.

Inicio de la administración de las tabletas recubiertas:

Sin previa administración de un anticonceptivo hormonal (durante la última menstruación):

La primera tableta recubierta deberá ser tomada en el día uno del ciclo natural de la mujer, es decir, en el primer día de sangrado de la siguiente menstruación. Si la primera tableta recubierta se toma el primer día de la menstruación, la anticoncepción inicia el primer día de la administración y continúa también durante el intervalo de 7 días sin ingestión del medicamento.

La primera tableta recubierta también se puede tomar del 2° al 5° día de la menstruación, independientemente de si el sangrado ha cesado o no. En este caso, se deben tomar medidas de anticoncepción de barrera adicionales durante los primeros 7 días de la administración.

Si la menstruación tiene más de 5 días de haber iniciado, entonces la mujer debe ser instruida a que espere su próxima menstruación antes de empezar a tomar

Belara®.

Cambio de otro anticonceptivo hormonal a Belara®:

Cambio de otro anticonceptivo hormonal combinado:

La mujer debe iniciar a tomar Belara® el día después del intervalo usual en el que no se toman tabletas o el intervalo de tabletas placebo de su anticonceptivo hormonal combinado anterior.

Cambio de una píldora con sólo progestágeno ('POP'):

La primera tableta recubierta de Belara® debe tomarse el día después de haber terminado de tomar el preparado de progestágeno solo. Durante los primeros siete días deben utilizarse medidas anticonceptivas de barrera adicionales.

Cambio de una inyección hormonal o implante anticonceptivo:

La administración de Belara® se puede iniciar el día de retiro del implante o el día que se tenía prevista la inyección. Se deben utilizar métodos anticonceptivos de barrera los primeros 7 días de la administración.

Después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre:

Después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre, la administración de Belara® puede iniciarse de inmediato.

En este caso no se requieren medidas anticonceptivas adicionales.

Después del parto o un aborto espontáneo o provocado en el segundo trimestre de embarazo:

Después del parto, mujeres que no estén lactando pueden iniciar la administración 21-28 días después del parto en cuyo caso no se requieren medidas anticonceptivas de barrera adicionales.

Si la administración inicia a más de 28 días después del parto, es necesario tomar medidas anticonceptivas de barrera adicionales durante los primeros 7 días de administración.

Si una mujer ya había tenido relaciones sexuales, se debe descartar un embarazo o ella tiene que esperar hasta la siguiente menstruación antes de iniciar la administración.

Lactancia:

Belara® no debe ser tomado por mujeres en período de lactancia.

Acta No. 02 de 2015

Página 353 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Después de la discontinuación de Belara®:

Después de haber discontinuado la administración de Belara® el ciclo actual puede prolongarse por alrededor de una semana.

En mujeres que sufren de acné papulo-pustulosa no se puede excluir una recurrencia de los síntomas del acné después de la discontinuación de Belara®. En este caso debería considerarse un tratamiento alternativo del acné.

Administración irregular de tabletas:

En caso que una mujer haya olvidado tomar una tableta recubierta pero la toma dentro de 12 horas, no se requieren medidas anticonceptivas adicionales. Las usuarias deben continuar tomando las tabletas recubiertas de forma usual.

Si el intervalo de toma usual se excede por más de 12 horas, se puede reducir la protección anticonceptiva. El manejo de las tabletas olvidadas puede guiarse por las siguientes dos reglas básicas:

- 1. La toma de las tabletas nunca se debe discontinuar durante más de 7 días.**
- 2. Se requiere tomar las tabletas durante 7 días sin interrupción para obtener una supresión adecuada del eje hipotálamo-pituitaria-ovarios.**

La última tableta recubierta olvidada se deberá tomar inmediatamente, incluso si esto significa tomar dos tabletas al mismo tiempo. Las demás tabletas recubiertas se deberán tomar de la forma usual. Adicionalmente se deberán utilizar medidas anticonceptivas de barrera, por ejemplo condones, durante los siguientes siete días. Si las tabletas se olvidaron durante la semana 1 de ciclo y se tiene relaciones sexuales en los siete días anteriores al olvido de las tabletas (incluyendo el intervalo sin tabletas) se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Entre más tabletas se olviden y entre más cerca se esté al intervalo regular sin tabletas, mayor será el riesgo de embarazo.

Si el envase actual contiene menos de siete tabletas, el siguiente envase de Belara® debe iniciarse en cuanto se termine el envase actual, es decir, no debe haber ningún intervalo entre los envases. El sangrado por privación normal no ocurrirá probablemente hasta que se haya terminado el segundo envase; sin embargo, puede ocurrir hemorragia por disrupción o manchado con frecuencia durante la administración de tabletas. Si el sangrado por privación no se presenta después de haber tomado el segundo envase, debe realizarse una prueba de embarazo.

Instrucciones en caso de vómito o diarrea:

Si el vómito ocurre dentro de 4 horas después de la administración de las tabletas o se desarrolla una diarrea severa, la absorción puede ser incompleta y no se puede asegurar la protección anticonceptiva. Debe continuarse la administración de Belara®.

Instrucciones para mujeres que deseen una protección anticonceptiva y padecen concomitantemente de acné papulo-pustular moderado:

El tratamiento del acné debe ser manejado en estrecha cooperación con un dermatólogo, ya que el tratamiento del acné con Belara® no es un tratamiento de primera línea y sólo está indicado en mujeres que desean anticoncepción y para las cuales el uso de un producto anticonceptivo ha sido cuidadosamente evaluado. En mujeres que padecen de acné papulo-pustular moderado una mejoría de los síntomas del acné puede esperarse 2 a 3 semanas después del inicio de la administración de Belara®. Si el inicio de la acción no se observa después de tres ciclos de medicación, un tratamiento alternativo para el acné debe ser considerado. La duración máxima del tratamiento en estudio clínico fue de 12 meses. Las mujeres deberían ser informadas acerca de la recurrencia potencial de síntomas del acné después de una discontinuación del tratamiento.

Cómo retrasar un sangrado por privación:

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con otro envase blister de Belara® sin dejar ningún intervalo de descanso entre la toma de comprimidos. La prolongación de la toma puede mantenerse tanto tiempo como desee hasta que se acabe el segundo envase. Durante esta prolongación de la toma, la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado (spotting). A continuación se deja el intervalo de descanso habitual entre tabletas de 7 días y se reanuda la toma regular de Belara®. Para cambiar el periodo a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada conforme a su ciclo actual, debe acortar el siguiente intervalo de descanso entre la toma de tabletas tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no aparezca una hemorragia por privación y de que experimente hemorragia por disrupción o manchado durante la toma del siguiente envase (como ocurre cuando se retrasa un periodo).

Nuevas Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben tomar cuando se dan las circunstancias descritas a continuación. Belara® debiera interrumpirse inmediatamente si aparece alguno de estos condicionantes durante su uso:

- **Presencia o riesgo de Tromboembolismo Venoso (VTE)**

Acta No. 02 de 2015

Página 355 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Tromboembolismo venosa actual (en tratamiento con anticoagulantes) o historia de VTE (ej. trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida para tromboembolismo venoso como resistencia APC (incluyendo Factor V Leiden), deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
Un alto riesgo de tromboembolismo venosos debido a la presencia de múltiples factores de riesgo
- Presencia de riesgo de tromboembolismo arterial (ATE)
 - Tromboembolismo arterial presente o historia de ATE (ej. infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (e.g. angina pectoris).
 - Enfermedad cerebrovascular, accidente cerebrovascular presente o historial de accidente cerebrovascular o condición prodrómica (e.g. ataque isquémico transitorio , AIT).
 - Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis arterial, como hiperhomocisteinemia y anticuerpos-antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).
 - Historial de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Alto riesgo de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o la presencia de un factor de riesgo serio como :
 - Diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - Hipertensión severa
 - Dislipoproteinemia severa
- Pérdida de control de diabetes mellitus
- Hipertensión no controlada o incremento significativo de la presión sanguínea (valores constantemente por encima de 140/90 mmHg)
- Hepatitis, ictericia, desorden de la función hepática mientras los valores de función hepática no regresen a la normalidad
- Prurito generalizado, colestasis, en particular durante un embarazo previo o terapia con estrógeno
- Síndrome de Dubin-Johnson, Síndrome de Rotor, desorden de flujo biliar.
- Presencia o historial de tumores hepáticos
- Dolor epigástrico severo, hepatomegalia o síntomas de hemorragia intra-abdominal
- Porfiria por primera vez o recurrencia (todas las tres formas, en particular la adquirida)

- Presencia o historia de tumores malignos hormono sensibles (e.g. útero o senos)
- Desorden severo de metabolismo de lípidos
- Pancreatitis o historia de la condición, si está asociada con hipertrigliceridemia severa.
- Síntomas de dolor de cabeza migrañoso por primera vez o ocurrencia más frecuente de dolor de cabeza inusualmente severo.
- Desorden sensorial agudo, e.g. desorden visual o auditivo.
- Desorden motor (particularmente paresis)
- Incremento de convulsiones epilépticas
- Depresión severa
- Deterioro de otosclerosis durante embarazos previos
- Amenorrea no explicativa
- Hiperplasia endometrial
- Sangrado genital no explicado
- Hipersensibilidad a las sustancias activas o algún excipiente.

Un factor de riesgo severo o factores de riesgos múltiples para trombosis venosa o arterial puede constituir una contraindicación.

Nuevas Advertencias:

El tabaquismo aumenta el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares severas de los anticonceptivos orales combinados (AOC). El riesgo aumenta en fumadoras y con la edad, en particular, en mujeres por encima de los 35 años. Las mujeres fumadoras con más de 35 años de edad deberán utilizar otro método anticonceptivo.

La administración de AOC se asocia con un aumento del riesgo de diversas enfermedades graves, como infarto de miocardio, tromboembolismo, infarto cerebral o neoplasias hepáticas. Otros factores de riesgo, como hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y diabetes aumentan significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad.

Si está presente alguna de las condiciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación, se debe considerar la relación beneficio/riesgo en el uso de Belara® y se debe informar a la mujer antes de que empiece a tomar las tabletas. Si se desarrolla o empeora alguna de estas enfermedades o factores de riesgo durante la administración, se debe aconsejar a la mujer que consulte a su médico, el cual deberá entonces decidir si el tratamiento se debe discontinuar.

Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares:

Los resultados de estudios epidemiológicos indican una relación entre el uso de un anticonceptivo oral y una elevación del riesgo de enfermedades arteriales y venosas trombóticas y tromboembólicas, como infarto de miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos acontecimientos son raros. En casos muy raros se ha reportado trombosis con el uso de anticonceptivos en otros vasos sanguíneos, e.g. hepáticos, mesentéricos, renales o venas y arterias de la retina.

Riesgo de tromboembolismo venoso (VTE):

El uso de algunos anticonceptivos orales combinados conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (VTE) comparado con la no utilización de los mismos. Productos que contienen levonogestrel, norgestimate o noretisterona están asociados con menor riesgo de VTE. Aún no se conoce cómo el riesgo de Belara® se compara con el de estos productos. La decisión de usar un producto más que otro de menor riesgo de VTE deberá ser tomada solo después de discutir con la paciente para asegurarse que entienda los riesgos de VTE con anticonceptivos, cómo sus factores de riesgo actuales influyen en este riesgo y que su riesgo de VTE es más alto en el primer año de uso. Hay también algunas evidencias que el riesgo se incrementa cuando un anticonceptivo es recommenzado después de un reposo de 4 semanas o más.

En mujeres quienes no usan un anticonceptivo y no están embarazadas, cerca de 2 de 10.000 podrían desarrollar VTE en un año. Sin embargo, en algunas mujeres el riesgo puede ser más alto, dependiendo de sus factores de riesgo (ver a continuación).

Estudios epidemiológicos en mujeres quienes usan dosis bajas de anticonceptivos combinados hormonales (< 50mcg de etinilestradiol) han encontrado que de 10.000 mujeres, entre 6 y 12 desarrollarán VTE en un año.

De 10.000 mujeres que usan un anticonceptivo combinado de levonorgestrel, cerca de 6 desarrollarán un VTE en un año.

No se conoce aún como es el riesgo de un anticonceptivo combinado de clormadinona comparado con el riesgo de los anticonceptivos combinados que contienen levonorgestrel.

El número de VTE por año con bajas dosis de anticonceptivos es más bajo que el número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período postparto.

VTE puede ser fatal en 1-2% de los casos.

Factores de riesgo para VTE:

El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta en mujeres con factores de riesgo adicionales usando AOC, particularmente si hay múltiples factores de riesgo (ver tabla):

Belara® está contraindicado si una mujer tiene múltiples factores de riesgo que la pongan en alto riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el incremento en el riesgo sea mayor que la suma de factores individuales, en tal caso su riesgo total de VTE deberá ser considerado. Si el balance riesgo beneficio es considerado a ser negativo el anticonceptivo no deberá ser prescrito

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) mayor a 30Kg/m ²)	Incrementa el riesgo sustancialmente con el aumento del IMC. Particularmente importante si otro factor de riesgo también está presente.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, alguna cirugía de piernas o pelvis, neurocirugía, o trauma mayor. Nota: inmovilización temporal incluyendo viaje aéreo por más de 4 horas puede también ser un factor de riesgo para VTE, particularmente en mujeres con otros factores de riesgo	En estas situaciones es recomendable discontinuar el uso del anticonceptivo (parche, píldora, anillo) (en el caso de cirugías electivas al menos 4 semanas antes) y no retomarlo al menos 2 semanas después de completada la removilización. Otro método de contracepción deberá ser usado para evitar embarazo. Tratamiento antitrombótico deberá ser considerado si Belara® no se ha discontinuado por adelantado.
Historia positiva familiar (tromboembolismo venoso en un hermano o padre especialmente a temprana edad, es decir antes de los 50 años)	Si una predisposición hereditaria es sospechada la mujer deberá ser referida a un especialista para su evaluación antes de iniciar el uso de anticonceptivos.
Otras condiciones médicas asociadas con VTE	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y enfermedad de células falciformes
Edad avanzada	Particularmente después de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y tromboflebitis superficial en el comienzo o progresión de la trombosis venosa.

El riesgo incrementado de tromboembolismo en el embarazo, y particularmente a las 6 semanas del puerperio, debe ser considerado

Síntomas de trombosis venosa VTE (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar):

En el evento de síntomas las mujeres deberían ser advertidas de solicitar atención médica urgente y de informar a su médico que está tomando anticonceptivo orales combinados.

Síntomas de trombosis venosa profunda (DVT) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de una pierna y/o del pie o a lo largo de una vena en la pierna.
- Dolor o presión en la pierna el cual puede ser sentido solo cuando se está de pie o caminando.
- Calor incrementado en la pierna afectada, piel roja o decolorada sobre la pierna.

Síntomas de embolismo pulmonar (PE) pueden incluir:

- Aparición repentina inexplicable de dificultad para respirar o respiración rápida.
- Repentino inicio de tos el cual puede estar asociado con hemoptisis
- Dolor en el pecho
- Dolor de cabeza o mareo
- Latidos de corazón rápidos o irregulares.

Algunos de estos síntomas (e.g. dificultad para respirar, tos) no son específicos y podrían ser interpretados por error como síntomas de enfermedades más comunes o menos severos (e.g. infección del tracto respiratorio)

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón repentina y decoloración azul ligera de las extremidades.

Si la oclusión ocurre en el ojo, los síntomas pueden ser desde visión borrosa no dolorosa, la cual puede progresar a pérdida de la visión. Algunas veces la pérdida de la visión ocurre de manera inmediata.

Riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales (ATE):

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de anticonceptivos con un riesgo incrementado para tromboembolismo arterial (infarto al miocardio) o por accidente cerebrovascular (e.g. accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular). Eventos tromboembólicos arteriales pueden ser fatales.

Factores de riesgo para ATE:

Acta No. 02 de 2015

Página 360 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en usuarias de anticonceptivos incrementa en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Belara® está contraindicado si la mujer tiene uno o múltiples factores de riesgo para ATE que la pongan en alto riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo es posible que el incremento en el riesgo sea mayor que la suma de sus factores individuales, en este caso el riesgo total deberá ser considerado. Si el balance de beneficios y riesgos es considerado a ser negativo el anticonceptivo no deberá ser prescrito

Tabla de factores de riesgo para ATE

Factor de riesgo	Comentario
Incremento de la edad	Particularmente después de los 35 años
Fumar	Mujeres deberán ser advertidas que no deben fumar si ellas desean usar anticonceptivos orales combinados. Mujeres con más de 35 años quienes continúan fumando deberán ser advertidas para que usen otro método de contracepción.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta sustancialmente a medida que aumenta el IMC. Particularmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Historia positiva familiar (tromboembolismo arterial en un hermano o padre especialmente a temprana edad, antes de los 50 años)	Si una predisposición hereditaria es sospechada la mujer deberá ser referida a un especialista para su evaluación antes de iniciar el uso de anticonceptivos orales combinados.
Migraña	Un incremento en la frecuencia o severidad de migraña durante el uso de ACOs (lo cual puede ser prodómico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para discontinuar inmediatamente el medicamento.
Otras condiciones médicas asociadas con eventos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, enfermedad cardíaca valcular y fibrilación arterial, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de ATE:

En el evento de síntomas las mujeres deberán buscar atención médica urgente e informar a su médico que está tomando anticonceptivos orales combinados (ACOs).

Síntomas de accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Repentina debilidad o entumecimiento de la cara, brazos o piernas, especialmente de un lado del cuerpo.
- Repentinos problemas al caminar, mareo, pérdida del balance o coordinación.
- Repentina confusión, problemas al hablar o entender
- Repentino problema de visión en uno o ambos ojos.
- Repentino dolor de cabeza severo o prolongado sin razón.
- Pérdida de la conciencia con o sin convulsión.

Síntomas temporales sugieren que el evento puede ser un accidente isquémico transitorio (TIA)

Síntomas de infarto al miocardio (MI) pueden incluir:

- Dolor, discomfort, presión, pesadez, sensación de compresión en el pecho, brazo o debajo del esternón.
- Discomfort que se irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago.
- Sensación de estar lleno, teniendo indigestión o ahogamiento.
- Sudoración, náusea, vómitos, o mareos.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aire
- Palpitaciones rápidas o irregulares.

Las usuarias de ACOs deberán consultar asu médico en caso de posibles síntomas de trombosis. Belara® deberá ser discontinuado al sospechar o confirmar trombosis.

Tumores:

Estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos hormonales son un factor de riesgo para desarrollar cáncer cervical en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (HPV). Sin embargo, hay todavía controversia acerca de que este hallazgo esté influenciado por confusión (e.g. diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de anticonceptivos de barrera).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que hay un ligero incremento del riesgo ($RR=1.24$) de tener cáncer de seno diagnosticado en mujeres quienes están usando ACOs. El aumento de riesgo disminuye gradualmente durante el curso de 10 años después de suspender el uso de anticonceptivos, al riesgo relacionado a la edad. Debido a que el cáncer de seno es raro en mujeres menores de 40 años de edad, el número de cáncer de seno

diagnosticados en mujeres usando ACOs es pequeño en relación al riesgo general de cáncer de seno.

En raros casos se han reportado tumores benignos de hígado, y en casos aún más raros, tumores malignos de hígado en usuarias de anticonceptivos hormonales. En casos aislados estos tumores han llevado a hemorragias intraabdominales severas. Un tumor hepático debería ser considerado como diagnóstico diferencial cuando hay dolor abdominal severo, agrandamiento del hígado, o signos de hemorragia intra abdominal en mujeres tomando anticonceptivos; en estos casos Belara® debe ser discontinuado.

Otras condiciones:

A pesar de que pequeños incrementos en la presión sanguínea han sido reportados en algunas mujeres tomando anticonceptivos, el incremento clínicamente significativo es raro. Una relación entre anticonceptivos hormonales e hipertensión clínica no ha sido establecida. Sin embargo, si se desarrolla hipertensión durante el uso de Belara® es prudente que el médico suspenda el anticonceptivo y trate la hipertensión. Donde se considere apropiado, el uso de Belara® puede ser reanudado si los valores normotensos pueden ser registrados con terapia antihipertensiva.

En mujeres con historia de herpes gestacional, puede haber una reincidencia durante la administración de ACOs. En mujeres con una historia personal o familiar de hipertrigliceridemia, el riesgo a pancreatitis se incrementa durante la administración de ACOs. Disturbios crónicos o agudos de la función hepática puede necesitar la discontinuación del uso de ACOs hasta que los valores de función hepática regresen a lo normal. Recurrencia de ictericia colestática la cual ocurre durante el primer embarazo o el uso previo de hormonas sexuales, requerirá de la discontinuación de ACOs.

Los ACOs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y tolerancia a la glucosa, por lo que los pacientes con diabetes deberán ser cuidadosamente monitoreados mientras toman anticonceptivos hormonales.

Cloasma puede ocasionalmente ocurrir, especialmente en mujeres con una historia de cloasma gravidico. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar exposición al sol o radiación ultravioleta mientras toma anticonceptivos hormonales.

Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este producto.

Precauciones:

La administración de estrógeno o combinaciones de estrógeno/progestágeno pueden tener efectos negativos en ciertas enfermedades/condiciones. Se requiere supervisión médica especial en:

- Epilepsia
- Esclerosis múltiple
- Tetania
- Migraña
- Asma
- Insuficiencia renal o cardíaca
- Corea
- Diabetes Mellitus
- Enfermedades hepáticas
- Dislipoproteinemia
- Enfermedades autoinmunes (incluyendo lupus eritematoso sistémico)
- Obesidad
- Hipertensión
- Endometriosis
- Varicosis
- Flebitis
- Desórdenes de la coagulación
- Mastopatía
- Miomas uterinos
- Herpes gestacional
- Depresión
- Enfermedad inflamatoria crónica intestinal (Enfermedad de Chron, colitis ulcerativa)
-

Exámen médico/consulta:

- Antes de iniciar Belara® se debe realizar una historia médica completa (incluyendo historia familiar), así como debe descartarse un embarazo. Se debe tomar la presión arterial y se debe realizar un examen físico, guiado por las contraindicaciones y precauciones. Estos deben ser realizados anualmente durante la administración de Belara®. Un examen médico general también es necesario debido a que las contraindicaciones (e.g. accidente isquémico transitorio) y los factores de riesgo (e.g. historia de trombosis arterial o venosa en la familia) pueden ocurrir por primera vez

Acta No. 02 de 2015

Página 364 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

durante la administración de un anticonceptivo hormonal. El examen médico debe incluir la medición de presión arterial, examen mamario, del abdomen y de los genitales internos y externos, una citología cervical y exámenes de laboratorio apropiados.

- Es importante informar a la mujer sobre la trombosis arterial y venosa, incluyendo el riesgo de Belara® comparados con otros ACOs, los síntomas de VTE y ATE, los factores de riesgo conocidos y qué hacer en el evento de una sospecha de trombosis.
- La mujer también debe ser instruida de leer cuidadosamente el inserto y adherirse a los consejos indicados. La frecuencia y naturaleza de las examinaciones debe basarse en las guías de práctica clínica establecidas y adaptado a cada mujer individual.

Se debe informar a la mujer que la administración de anticonceptivos orales, no protegen frente a infecciones por el VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

Tratamiento concomitante del acné papulo-pustular moderado:

El tratamiento con Belara® se limita estrictamente a mujeres que desean tener protección anticonceptiva y para quienes el uso anticonceptivo seguro del producto ha sido evaluado de manera cuidadosa.

Eficacia alterada:

La omisión de una tableta recubierta, el vómito o trastornos intestinales incluyendo diarrea, la administración concomitante de ciertos medicamentos a largo plazo o, muy raramente, las alteraciones metabólicas, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Impacto en el control del ciclo:

Hemorragia disruptiva y manchado:

Todos los anticonceptivos orales pueden causar hemorragia vaginal irregular, hemorragia por disrupción y manchado, en particular durante los primeros ciclos de administración. Por lo tanto, se deberá hacer una valoración médica de los ciclos irregulares después de un período de ajuste de aproximadamente tres ciclos. Si durante la administración de Belara® la hemorragia persiste o vuelve después de ciclos previos regulares se recomienda un examen exhaustivo con el

fin de descartar un embarazo o cualquier trastorno orgánico. Después de haber sido descartado un embarazo y un trastorno orgánico, se puede continuar la administración de Belara® o hacer el cambio a otra preparación.

La hemorragia intermenstrual puede ser una indicación de que la eficacia anticonceptiva esté disminuida.

Ausencia de hemorragia por privación:

Después de 21 días de tratamiento ocurre generalmente la hemorragia por privación.

Ocasionalmente y en particular durante los primeros meses de administración, la hemorragia por privación puede que no aparezca. Sin embargo, esto no tiene por qué ser un indicador de disminución del efecto anticonceptivo. Si la hemorragia no aparece después de un ciclo en el que no se ha olvidado tomar ninguna tableta recubierta, no se ha ampliado el periodo de descanso de 7 días, no se han tomado otros medicamentos concomitantemente y no han aparecido vómitos o diarrea, el embarazo es poco probable y debe continuarse con el uso de Belara®. Si no se administró Belara® de acuerdo a las instrucciones previo a la primera ausencia de hemorragia por privación, o la hemorragia por privación no ocurre en dos ciclos consecutivos, deberá excluirse un embarazo antes de continuar con la administración.

No se deben tomar hierbas medicinales que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) junto con Belara®.

3.1.9.6. ZIAGEN® SOLUCION ORAL ZIAGEN® TABLETAS

Expediente : 19904122/19904123
Radicado : 2014142393/2014142394
Fecha : 2014/10/31
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : GlaxoSmithKline INC

Composición:

Cada 100 mL de solución contiene abacavir sulfato equivalente a abacavir 2000 mg
Cada tableta contiene abacavir sulfato equivalente a abacavir 300 mg

Forma farmacéutica: Solución oral, Tableta

Indicaciones: Ziagen se indica en la terapia antirretrovírica de combinación, para el tratamiento de la infección ocasionada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y niños.

Contraindicaciones: Ziagen se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir, o a cualquier ingrediente de las formulaciones Ziagen en tabletas o en solución oral. Ziagen se contraindica en los pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Otros Embarazo y lactancia, farmacovigilancia (Mecanismo de acción y Poblaciones especiales) y estudios clínicos (Registro Antirretroviral en el Embarazo)
- Efectos Adversos
- Inserto para el usuario GDS26/IP107 de fecha 28 de Abril de 2014
- Información para prescribir GDS26/IP107 de fecha 28 de Abril de 2014
- Tarjeta de alerta versión GDS26/IP107 de fecha 28 de Abril de 2014 (adjunta a la caja plegadiza junto con respectivo inserto)

Nueva Dosificación:

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

Ziagen puede tomarse con o sin alimentos.

Para garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la(s) tableta(s) fuera(n) deglutida(s) sin triturarse.

Para aquellos pacientes que no puedan deglutir tabletas, Ziagen se encuentra disponible en solución oral. De manera alternativa, las tabletas pueden ser trituradas y adicionadas a una pequeña cantidad de líquido o alimento semisólido, que deberá consumirse inmediatamente.

- Adultos, y adolescentes y niños con un peso corporal de cuando menos 25 kg

Acta No. 02 de 2015

Página 367 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Tabletas:

- La dosis recomendada de la formulación Ziagen en tabletas consiste en 600 mg al día. Esta dosis puede administrarse, ya sea como 300 mg (una tableta) dos veces al día, o como 600 mg (dos tabletas) una vez al día.

Solución oral:

La dosis recomendada de la formulación Ziagen en solución oral consiste en 300 mg (15 ml) administrados dos veces al día o 600 mg (30 ml) una vez al día.

- Niños de tres meses de edad y con un peso corporal menor de 25 kg

Tabletas:

Niños con un peso corporal de 14 a < 20 kg: media tableta ranurada de abacavir dos veces al día o tomar una tableta una vez al día.

Niños con un peso corporal ≥ 20 kg y < 25 kg: media tableta ranurada de abacavir tomada por la mañana y una tableta entera tomada por la noche o tomar una tableta y media una vez al día.

Niños con un peso corporal de cuando menos 25 kg: deberán tomar la dosis para adultos de 300 mg dos veces al día, ó 600 mg una vez al día.

La solución oral puede ser administrada a niños con un peso corporal menor de 14 kg, o que no puedan deglutir tabletas.

Solución Oral:

La dosis recomendada consiste en 8 mg/kg administrados dos veces al día o 16 mg/kg una vez al día hasta una dosis máxima de 300 mg dos veces al día o 600 mg una vez al día.

- Niños menores de tres meses de edad

Casi no se dispone de datos sobre el uso de Ziagen en este grupo de edad.

- Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajustes en la dosificación de Ziagen en aquellos pacientes con disfunción renal.

- Insuficiencia hepática

El abacavir se metaboliza principalmente a través del hígado. La dosis recomendada de Ziagen para aquellos pacientes con insuficiencia hepática de grado leve (calificación 5-6 de Child-Pugh) es de 200 mg (10 ml) administrados dos veces al día. Para permitir una reducción de la dosis de Ziagen, debe emplearse la formulación en solución oral en el tratamiento de estos pacientes. No se dispone de datos de farmacocinética y seguridad del uso de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, no se

recomienda el uso de Ziagen en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, a menos que el beneficio sobrepase al riesgo.

No se dispone de datos de farmacocinética y seguridad del uso de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ziagen en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, a menos que el beneficio sobrepase al riesgo.

Nuevas Contraindicaciones: Ziagen se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir, o a cualquier ingrediente de las formulaciones Ziagen en tabletas o en solución oral.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Hipersensibilidad:

En general, en estudios clínicos realizados antes de la introducción del procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701, aproximadamente un 5% de los sujetos que recibieron Ziagen desarrolló alguna reacción de hipersensibilidad, la cual rara vez tuvo desenlaces fatales.

Factores de Riesgo:

Los estudios han demostrado que la presencia del alelo HLA B*5701 está asociado con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. En el estudio prospectivo CNA106030 (PREDICT-1), el uso de una detección del alelo HLA B*5701 previa a la terapia, y la prevención subsiguiente de la administración de abacavir a pacientes con este alelo, redujo la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente sospechosas al abacavir, de 7.8% (66 de 847) a 3.4% (27 de 803) ($p < 0.0001$), y la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad confirmadas mediante la prueba del parche cutáneo, de 2.7% (23 de 842) a 0.0% (0 de 802) ($p < 0.0001$). Con base en este estudio, se estima que de 48% a 61% de los pacientes que presentan el alelo HLA B*5701 desarrollará alguna reacción de hipersensibilidad durante el ciclo terapéutico de abacavir, en comparación con 0% a 4% de los pacientes que no presentan el alelo HLA B*5701.

Los médicos deberán contemplar la detección de la presencia del alelo HLA B*5701 en cualquier paciente infectado por VIH que no haya sido expuesto previamente al abacavir. Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda el uso de abacavir en pacientes con un diagnóstico del alelo HLA B*5701, por lo cual

deberá contemplarse sólo bajo circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda al riesgo, y bajo una estrecha supervisión médica.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de una reacción de hipersensibilidad sospechosa deberá seguir siendo la base de una toma de decisiones clínicas. Aún en ausencia del alelo HLA B*5701, es importante suspender la administración del abacavir, y no volver a exponer al paciente a este fármaco, si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad por motivos clínicos, debido al potencial de que se presente una reacción severa o hasta mortal.

- Descripción Clínica

La reacción de hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas que indican afectación de múltiples órganos. La mayoría de los pacientes presenta fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.

Algunos de los otros síntomas de hipersensibilidad pueden incluir fatiga, malestar general, síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal, así como signos y síntomas respiratorios, como disnea, faringitis, tos y hallazgos radiológicos anormales del tórax (predominantemente infiltrados, que pueden ser localizados). Los síntomas de esta reacción de hipersensibilidad pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con Ziagen, pero de ordinario se presentan dentro de las primeras seis semanas de terapia. Los síntomas empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con Ziagen.

- Tratamiento Clínico

Independientemente de su estatus de HLA-B*5701, cualquier paciente que desarrolla signos o síntomas de hipersensibilidad DEBE contactar a su médico inmediatamente para recibir asesoría. Si se diagnostica alguna reacción de hipersensibilidad, Debe suspenderse inmediatamente la terapia con Ziagen. Después de la ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad, nunca debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexa^{MR}, Trizivir^{MR}), ya que en cuestión de horas pueden volver a presentarse síntomas más severos, entre los cuales puede incluirse hipotensión potencialmente mortal e incluso la muerte.

Para evitar una demora en el diagnóstico, y minimizar el riesgo de ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal, debe suspenderse permanentemente la terapia con Ziagen si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, aún cuando sea posible hacer otros diagnósticos (enfermedades respiratorias, trastornos similares al resfriado, gastroenteritis o reacciones a otros

Acta No. 02 de 2015

Página 370 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

medicamentos). No debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexa, Trizivir), aún en los casos en que se produzca una recurrencia de los síntomas después de una nueva exposición a un medicamento o medicamentos alternativos.

En el empaque de Ziagen se incluye una Tarjeta de Alerta con información para el paciente sobre esta reacción de hipersensibilidad.

- Consideraciones especiales después de interrumpir una terapia con Ziagen

Independientemente del estatus de HLA-B*5701 de un paciente, si se ha suspendido la terapia con cualquier producto conteniendo abacavir y se tiene en mente volver a iniciarla con abacavir, debe evaluarse la razón de la suspensión con el fin de asegurar que el paciente no haya presentado síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej., Kivexa, Trizivir).

Con poca frecuencia se han presentado comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad posteriores a la reintroducción de la terapia con Ziagen, donde la interrupción fue precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (exantema, fiebre, malestar general/fatiga, síntomas gastrointestinales o algún síntoma respiratorio). Si se decide reiniciar la terapia con Ziagen en estos pacientes, esto sólo debe llevarse a cabo bajo supervisión médica directa.

En muy raras ocasiones se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reiniciado la terapia y que no habían presentado anteriormente síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si se decide reiniciar la terapia con Ziagen, esto sólo debe llevarse a cabo si el paciente, u otros, pueden acceder rápidamente a cuidados médicos.

Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes con resultados positivos para la prueba de detección del alelo HLA-B*5701, y sólo se debe contemplar en circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda el riesgo, y con una estrecha supervisión médica.

- Información esencial para el paciente

Los médicos que prescriben el medicamento deben asegurarse que los pacientes estén completamente informados con respecto a la siguiente información sobre la reacción de hipersensibilidad.

- Los pacientes deben estar conscientes de la posibilidad de presentar alguna reacción de hipersensibilidad a Ziagen, la cual puede dar lugar a una reacción potencialmente mortal e incluso a la muerte y que existe un mayor riesgo de que desarrollen alguna reacción de hipersensibilidad si son HLA-B*5701-positivos.

Además, se debe informar a los pacientes que las personas HLA-B*5701-negativas también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir, deben contactar inmediatamente a su médico.

- Se debe recordar a aquellos pacientes hipersensibles a Ziagen que nunca deben tomar nuevamente Ziagen, ni cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej., Kivexa, Trizivir), independientemente de su estatus del HLA-B*5701.

- Con el fin de evitar la reiniciación de la terapia con Ziagen, se debe pedir a los pacientes que han experimentado alguna reacción de hipersensibilidad que regresen a la farmacia la solución oral o las tabletas de Ziagen restantes.

- Se debe aconsejar a los pacientes que han suspendido la terapia con Ziagen por cualquier razón, y en particular debido a posibles efectos adversos o enfermedades, que se pongan en contacto con su médico antes de reiniciar la terapia.

- Se debe recordar a cada paciente que lea el Folleto de Empaque que se incluye en la caja de Ziagen. Asimismo, se les debe recordar lo importante que es retirar la Tarjeta de Alerta que se incluye en el empaque y llevarla consigo en todo momento.

■ Acidosis Láctica/Hepatomegalia Severa con Esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar Ziagen, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer hepatopatías. Se debe suspender el tratamiento con Ziagen en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que

Acta No. 02 de 2015

Página 372 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- Redistribución de la grasa

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos inhibidores de la proteasa (PI, por sus siglas en inglés), e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde por ejemplo, el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- Síndrome de Reconstitución Inmunológica

En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es

mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben Ziagen, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- Transmisión de la infección

Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo Ziagen, prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros sujetos a través del contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Solución oral:

La formulación Ziagen en solución oral contiene sorbitol, el cual es capaz de ocasionar dolor abdominal y diarrea. Al metabolizarse, el sorbitol se convierte en fructosa, por lo que no es adecuado administrar esta formulación a pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Infarto de Miocardio

En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

-Otros embarazo y lactancia, farmaciconetica (Mecanismo de acción y Poblaciones especiales) y estudios clinicos (Registro Antirretroviral en el Embarazo):

Embarazo y Lactancia:

Acta No. 02 de 2015

Página 374 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Abacavir se ha evaluado en mas de 2000 mujeres durante el embarazo y postparto. La información en humanos disponible en el Registro de Antirretrovirales en el Embarazo no demuestra un aumento del riesgo de defectos mayores al nacimiento por abacavir comparado con la incidencia considerada habitual. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas y no se ha establecido el uso seguro de Ziagen en el embarazo humano. El abacavir se ha asociado con hallazgos en los estudios de reproducción realizados en animales. Por tanto, la administración de Ziagen durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio para la madre excede el posible riesgo para el feto.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in utero o periparto, a NRTI. Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in utero o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

Expertos en salud recomiendan que las madres infectadas con el VIH no amamenten a sus lactantes con el fin de evitar la transmisión del VIH. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

En un estudio después de la administración oral repetida de 300 mg de abacavir dos veces al día (dados como TRIZIVR), la relación plasma materno:leche materna fue 0.9. La mayoría de los lactantes (8 de 9) tuvieron niveles de abacavir no detectables (sensibilidad de la prueba 16 ng/mL). Los niveles intracelulares de trifosfato de carbovir (metabolito activo de abacavir) en infantes en lactancia no se midieron por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas de los compuestos originales.

Propiedades farmacológicas:

Farmacodinamia:

Grupo farmacoterapéutico - análogo de nucleósido, Código ATC: J05A F06.

Mecanismo de acción:

Acta No. 02 de 2015

Página 375 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El abacavir es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa. Es un potente inhibidor selectivo de VIH-1 y VIH-2, incluyendo aislados de VIH-1 con sensibilidad reducida a la zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina o nevirapina. El abacavir se metaboliza intracelularmente a la fracción activa 5'- trifosfato (TP) de carbovir. Estudios in vitro han demostrado que su mecanismo de acción, en relación con el VIH, consiste en la inhibición de la enzima transcriptasa reversa del VIH, evento que da lugar a una terminación de la cadena e interrupción del ciclo de replicación vírica.

La actividad antiviral de abacavir en cultivos celulares no fue antagonizada cuando se combina con los inhibidores nucleosidos de la transcriptasa reversa (NRTIs) didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, los inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa (NNRTI) nevirapina, o el inhibidor de la proteasa (PI) amprenavir.

Poblaciones de pacientes especiales:

- Insuficiencia hepática

El abacavir se metaboliza principalmente a través del hígado. La farmacocinética del abacavir se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de grado leve (Calificación 5-6 de Child-Pugh). Los resultados mostraron que hubo un aumento medio de 1.89 veces en el ABC del abacavir, y de 1.58 veces en la vida media de este mismo. Las ABCs de los metabolitos no sufrieron modificaciones a causa de la hepatopatía. Sin embargo, hubo disminuciones en sus velocidades de formación y eliminación.

Con el propósito de alcanzar exposiciones que se encuentren dentro de los límites terapéuticos de los sujetos que no padecen hepatopatías, los pacientes con insuficiencia hepática de grado leve deben recibir 200 mg de Ziagen dos veces al día. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo, por lo cual Ziagen no se recomienda en estos grupos de pacientes.

Estudios Clínicos:

En un estudio clínico doblemente ciego, de más de 48 semanas de tratamiento, en pacientes adultos sin tratamiento previo, la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina mostró un efecto antivírico equivalente a la combinación con indinavir, lamivudina y zidovudina, en el análisis primario de eficacia. En un análisis secundario de pacientes con niveles plasmáticos basales de ARN de VIH-1, superiores a 100,000 copias por ml, los sujetos que recibieron la combinación con indinavir mostraron una respuesta superior. Los pacientes con niveles plasmáticos basales de ARN de VIH-1, inferiores a 100,000 copias por ml, mostraron una respuesta equivalente con ambos tratamientos.

En un estudio multicéntrico, doblemente ciego, controlado (CNA30021), de 770 adultos sin tratamiento previo, infectados con VIH, se investigó un régimen de dosificación de abacavir y lamivudina administrados una vez al día. Los pacientes fueron distribuidos

aleatoriamente para recibir ya fuera Ziagen, a dosis de 600 mg administrados una vez al día, ó 300 mg administrados dos veces al día, ambos en combinación con 300 mg de lamivudina, administrados una vez al día, y 600 mg de efavirenz, administrados una vez al día. Los pacientes fueron estratificados en la línea basal con base en el ARN del VIH-1 del plasma menor o igual a 100,000 copias/ml ó mayor a 100,000 copias/ml. La duración del tratamiento doblemente ciego fue de cuando menos 48 semanas. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

El grupo que recibió abacavir, una vez al día, mostró no ser inferior cuando se comparó con el grupo que recibió abacavir dos veces al día, en el general y en los subgrupos de carga vírica en la línea basal. La incidencia de efectos adversos comunicados fue similar en los dos grupos de tratamiento.

Se intentó realizar un análisis genotípico en todos los sujetos con fracaso virológico (confirmado por ARN del VIH mayor a 50 copias/ml). Hubo una baja incidencia general de fracaso virológico en ambos grupos de tratamiento, esto es, el de una vez al día y el de dos veces al día (10% y 8%, respectivamente). Además, la genotipificación estuvo restringida a muestras con ARN del VIH-1 en el plasma mayor a 500 copias/ml. Estos factores dieron como resultado un tamaño reducido de la muestra. Por tanto, no pueden formularse conclusiones firmes referentes a las diferencias en mutaciones emergentes en el tratamiento entre los dos grupos. El residuo aminoácido 184 de la transcriptasa inversa siempre representó la posición más frecuente de las mutaciones asociadas con la resistencia a los NRTI (M184V ó M184I). La segunda mutación más frecuente fue L74V. Las mutaciones Y115F y K65R no fueron comunes.

En un estudio que comparó combinaciones no a ciegas de NRTI (con o sin nelfinavir a ciegas) en niños, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con abacavir y lamivudina (73%), o abacavir y zidovudina (70%), tuvo niveles de ARN de VIH-1 menores o iguales a 400 copias/ml, a las 24 semanas, en comparación con los tratados con lamivudina y zidovudina (44%). En los niños con una exposición antirretrovírica extensa, se observó un efecto modesto, pero sostenido, de la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina.

En pacientes que ya habían recibido terapia, el grado de beneficio a partir de la adición de abacavir, dependerá de la naturaleza y duración de la terapia previa que pudiera haberse seleccionado para tratar la resistencia cruzada al abacavir.

Registro Antirretroviral en el Embarazo:

El Registro Antirretroviral en el Embarazo ha recibido reportes prospectivos de mas de 2,000 exposiciones a abacavir durante el embarazo que terminaron en nacimientos vivos. Estos consistieron de mas de 800 exposiciones durante el primer trimestre, mas de 1,100 exposiciones durante el segundo/tercer trimestres e incluyeron 27 y 32 defectos al nacimiento respectivamente. La prevalencia (95% IC) de defectos en el primer trimestre fue 3.1% (2.0, 4.4%) y en el segundo/tercer trimestres, 2.7% (1.9,

3.9%). Entre las embarazadas en la población de referencia, la incidencia considerada habitual de defectos al nacimiento es de 2.7%. No hubo asociación entre abacavir y defectos al nacimiento en general observados en el registro de embarazos de abacavir.

- Efectos Adversos:

Hipersensibilidad:

En general, en estudios clínicos realizados antes de la introducción del procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701,, aproximadamente un 5% de los sujetos que recibieron Ziagen desarrolló alguna reacción de hipersensibilidad, la cual rara vez tuvo desenlaces fatales. Esta reacción se caracteriza por la aparición de síntomas que indican una afectación de varios órganos/sistemas corporales.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad presentarán fiebre o exantema (usualmente maculopapuloso o urticarial), o ambas cosas, como parte del síndrome, aunque se han producido reacciones que no involucran exantema ni fiebre.

Los síntomas pueden presentarse en cualquier momento mientras se recibe tratamiento con Ziagen, pero de ordinario aparecen dentro de las primeras seis semanas posteriores a la iniciación del tratamiento (mediana de tiempo a 11 días de iniciación).

Más adelante se listan los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad. Aquellos que fueron comunicados con alguna reacción de hipersensibilidad, por cuando menos un 10% de los pacientes, se presentan como texto en negritas.

Cutáneos: Exantema (usualmente maculopapuloso o urticarial)

Vías gastrointestinales: Náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, ulceración de la boca

Vías respiratorias: Disnea, tos, faringitis, síndrome disneico agudo del adulto, insuficiencia respiratoria

Varios: Fiebre, fatiga, malestar general, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia

Neurológicos/Psiquiátricos: Cefalea, parestesia

Hematológicos: Linfopenia

Hígado/páncreas: Pruebas de función hepática elevada, insuficiencia hepática

Musculoesqueléticos: Mialgia, en raras ocasiones miólisis, artralgia, niveles elevados de fosfoquinasa de creatina

Urología: Niveles elevados de creatinina, insuficiencia renal

En algunos pacientes con hipersensibilidad se pensó inicialmente que presentaban enfermedades respiratorias (neumonía, bronquitis, faringitis), una enfermedad similar al resfriado, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos. Esta demora en el diagnóstico de hipersensibilidad ha dado lugar a la continuación o a la reintroducción de

la terapia con Ziagen, lo que ha ocasionado que se presente una reacción de hipersensibilidad de grado más severo, o incluso la muerte. Por tanto, se debe considerar cuidadosamente realizar un diagnóstico en cuanto a reacciones de hipersensibilidad en aquellos pacientes que se presentan con síntomas de estas enfermedades. Si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir ((p.ej., Kivexa, Trizivir, Triumeq).

Los síntomas relacionados con esta reacción de hipersensibilidad empeoran si se continúa con la terapia, pero de ordinario se resuelven al suspender la terapia con Ziagen.

La restauración de la terapia con Ziagen, después de experimentar una reacción de hipersensibilidad, propicia una rápida recidiva de los síntomas en cuestión de horas. Esta recurrencia de la reacción de hipersensibilidad puede ser más severa que en la presentación inicial, y puede incluir hipotensión potencialmente fatal, e incluso la muerte. Independientemente de su estatus de HLA-B*5701, los pacientes que desarrollan esta reacción de hipersensibilidad deben suspender la terapia con Ziagen, y nunca someterse nuevamente a un tratamiento con Ziagen, o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej., Kivexa, Trizivir, Triumeq).

Con poca frecuencia se han presentado comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad posteriores a la reintroducción de la terapia con Ziagen, donde la interrupción fue precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (exantema, fiebre, malestar general/fatiga, un síntoma gastrointestinal o respiratorio).

En muy raras ocasiones se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reiniciado la terapia y que no habían presentado anteriormente síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad.

En el caso de muchos de los otros efectos adversos comunicados, no es claro si se relacionan con Ziagen, con la amplia variedad de medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad ocasionada por el VIH, o si son el resultado del proceso patológico.

Muchos de los efectos que se listan más adelante (náuseas, vómito, diarrea, fiebre, fatiga, exantema) ocurren comúnmente como parte de la hipersensibilidad a Ziagen. Por tanto, se debe evaluar cuidadosamente a los pacientes que presentan cualquiera de estos síntomas, para determinar la presencia de esta reacción de hipersensibilidad. Si se ha suspendido la terapia con Ziagen en pacientes por haber experimentado alguno de estos síntomas, y se toma la decisión de reiniciarla, esto sólo debe llevarse a cabo bajo supervisión médica directa.

La mayoría de los efectos adversos que se listan a continuación no han sido limitantes del tratamiento. Se ha empleado la siguiente convención para su clasificación: muy común (mayor que 1/10), común (mayor que 1/100, menor que 1/10), no común (mayor

que 1/1,000, menor que 1/100), raro (mayor que 1/10,000, menor que 1/1,000), muy raro (menor que 1/10,000).

Datos de Pruebas Clínicas:

Trastornos metabólicos y nutrimentales:

Común: anorexia.

Trastornos del sistema nervioso:

Común: cefalea.

Trastornos gastrointestinales:

Comunes: náuseas, vómito, diarrea.

Trastornos generales:

Comunes: fiebre, letargia, fatiga.

En estudios clínicos controlados, las anormalidades de laboratorio relacionadas con el tratamiento con Ziagen no fueron comunes; asimismo, no se observaron diferencias en cuanto a incidencia, entre los pacientes tratados con Ziagen y los grupos control.

Población pediátrica:

La base de datos de seguridad para respaldar la dosificación una vez al día de abacavir en pacientes pediátricos proviene del Ensayo ARROW (COL105677) en el que se le administró abacavir y lamivudina una o dos veces al día a 669 sujetos pediátricos infectados con VIH-1. No se han identificado problemas adicionales de seguridad en los sujetos pediátricos a los que se les administró la dosificación una o dos veces al día en comparación con los adultos.

Datos Posteriores a la Comercialización:

Trastornos metabólicos y nutrimentales:

Común: hiperlactatemia.

Raro: acidosis láctica.

Redistribución/acumulación de grasa corporal. La incidencia de este evento depende de múltiples factores que incluyen la combinación particular de fármacos antirretrovíricos.

Trastornos gastrointestinales:

Raro: se ha comunicado pancreatitis, pero es incierto que haya una relación causal con el tratamiento con Ziagen.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Acta No. 02 de 2015

Página 380 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Común: exantema (sin síntomas sistémicos).

Muy raros: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

-Farmacocinética:

Poblaciones de Pacientes Especiales:

- Niños

El abacavir se absorbe óptima y rápidamente a partir de formulaciones en solución oral y de tableta administrada a niños.

Se ha demostrado que la exposición de abacavir en plasma es la misma para ambas formulaciones cuando se administran a la misma dosis. A los niños a los que se les administra abacavir en solución oral conforme al régimen de dosificación recomendado alcanzan una exposición a abacavir en plasma semejante a la de los adultos. A los niños a los que se les administra abacavir en tabletas orales conforme al régimen de dosificación recomendado alcanzan una exposición abacavir en plasma mayor que la de los niños a los que se les administra solución oral debido a que se administran dosis mayores en mg/kg con la formulación en tableta. Estudios de farmacocinética pediátrica demostraron que una dosis al día provee el equivalente ABC₀₋₂₄ de la dosis dos veces al día de la misma dosis total diaria para ambas formulaciones (solución oral y tabletas).

No hay suficientes datos de seguridad para recomendar el uso de Ziagen en lactantes menores de 3 meses de edad. Los datos limitados de los que se dispone indican que una dosis de 2 mg/kg administrada a neonatos menores de 30 días de edad proporciona ABCs similares, o mayores, en comparación con la dosis de 8 mg/kg administrada a niños de mayor edad.

-Estudios Clínicos:

En un estudio clínico doblemente ciego, de más de 48 semanas de tratamiento, en pacientes adultos sin tratamiento previo, la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina mostró un efecto antivírico equivalente a la combinación con indinavir, lamivudina y zidovudina, en el análisis primario de eficacia. En un análisis secundario de pacientes con niveles plasmáticos basales de ARN de VIH-1, superiores a 100,000 copias por ml, los sujetos que recibieron la combinación con indinavir mostraron una respuesta superior. Los pacientes con niveles plasmáticos basales de ARN de VIH-1, inferiores a 100,000 copias por ml, mostraron una respuesta equivalente con ambos tratamientos.

En un estudio multicéntrico, doblemente ciego, controlado (CNA30021), de 770 adultos sin tratamiento previo, infectados con VIH, se investigó un régimen de dosificación de abacavir y lamivudina administrados una vez al día. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir ya fuera *Ziagen*, a dosis de 600 mg administrados una vez al día, ó 300 mg administrados dos veces al día, ambos en combinación con 300 mg de lamivudina, administrados una vez al día, y 600 mg de efavirenz, administrados una vez al día. Los pacientes fueron estratificados en la línea basal con base en el ARN del VIH-1 del plasma menor o igual a 100,000 copias/ml ó mayor a 100,000 copias/ml. La duración del tratamiento doblemente ciego fue de cuando menos 48 semanas. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Respuesta Viroológica con base en el ARN del VIH-1 en el plasma menor a 50 copias/ml en la semana 48 – Población ITT Expuesta

Poblaciones	ABC una vez al día + 3TC + EFV (N = 384)	ABC dos veces al día + 3TC + EFV (N = 386)
Subgrupo por ARN en la línea basal		
Menor o igual a 100,000 copias/ml	141/217 (65%)	145/217 (67%)
Mayor a 100,000 copias/ml	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Población total	253/384 (66%)	261/386 (68%)

El grupo que recibió abacavir, una vez al día, mostró no ser inferior cuando se comparó con el grupo que recibió abacavir dos veces al día, en el general y en los subgrupos de carga vírica en la línea basal. La incidencia de efectos adversos comunicados fue similar en los dos grupos de tratamiento.

Se intentó realizar un análisis genotípico en todos los sujetos con fracaso virológico (confirmado por ARN del VIH mayor a 50 copias/ml). Hubo una baja incidencia general de fracaso virológico en ambos grupos de tratamiento, esto es, el de una vez al día y el de dos veces al día (10% y 8%, respectivamente). Además, la genotipificación estuvo restringida a muestras con ARN del VIH-1 en el plasma mayor a 500 copias/ml. Estos factores dieron como resultado un tamaño reducido de la muestra. Por tanto, no pueden formularse conclusiones firmes referentes a las diferencias en mutaciones emergentes en el tratamiento entre los dos grupos. El residuo aminoácido 184 de la transcriptasa inversa siempre representó la posición más frecuente de las mutaciones asociadas con

la resistencia a los NRTI (M184V ó M184I). La segunda mutación más frecuente fue L74V. Las mutaciones Y115F y K65R no fueron comunes.

Se estableció una comparación de asignación aleatoria de un régimen que incluía dosificación una versus dos veces al día de abacavir y lamivudina dentro de un estudio controlado de asignación aleatoria y multicéntrico de pacientes pediátricos infectados con VIH. Se reclutaron 1,206 pacientes pediátricos con edades entre 3 meses y 17 años en el Ensayo ARROW (COL105677) y se les dosificó de conformidad con las recomendaciones de rango de peso en los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (Terapia antiretroviral de la infección por VIH en infantes y niños, 2006). Después de 36 semanas en un régimen que incluyó abacavir y lamivudina dos veces al día, 669 sujetos elegibles fueron asignados de manera aleatoria a una dosificación continua dos veces al día o se les cambió a abacavir y lamivudina por al menos 96 semanas. Los resultados se resumen en la tabla a continuación:

Respuesta viral basada en ARN de VIH-1 en plasma menor que 80 copias/ml en la semana 48 y semana 96 en la asignación aleatoria a abacavir + lamivudina una vez al día versus dos veces al día de ARROW (Análisis observado)

	Dos veces al día N (%)	Una vez al día N (%)
Semana 0 (después de ≥36 semanas en tratamiento)		
ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-4.8% (IC de 95% -11.5% a +1.9%), p=0.16	
Semana 48		
ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-1.6% (IC de 95% -8.4% a +5.2%), p=0.65	
Semana 96		
ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)

Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-2.3% (IC de 95% -9.3% a +4.7%), p=0.52
--	---

Se demostró que el grupo de dosificación de abacavir/lamivudina una vez al día no era inferior al grupo de dos veces al día de conformidad con el margen de no inferioridad previamente especificado de -12%, para el criterio de valoración principal de <80 c/ml en la Semana 48 así como en la Semana 96 (criterio de valoración secundario) y todos los demás límites evaluados (<200c/ml, <400c/ml, <1000c/ml), los cuales se ubicaron claramente dentro de este margen de no inferioridad. Las pruebas de análisis de subgrupo en cuanto a heterogeneidad de una versus dos veces al día no demostraron efecto significativo del sexo, la edad o la carga viral en la asignación aleatoria. Las conclusiones respaldaron la no inferioridad indistintamente del método de análisis.

En un estudio que comparó combinaciones no a ciegas de NRTI (con o sin nelfinavir a ciegas) en niños, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con abacavir y lamivudina (73%), o abacavir y zidovudina (70%), tuvo niveles de ARN de VIH-1 menores o iguales a 400 copias/ml, a las 24 semanas, en comparación con los tratados con lamivudina y zidovudina (44%). En los niños con una exposición antirretrovírica extensa, se observó un efecto modesto, pero sostenido, de la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina.

En pacientes que ya habían recibido terapia, el grado de beneficio a partir de la adición de abacavir, dependerá de la naturaleza y duración de la terapia previa que pudiera haberse seleccionado para tratar la resistencia cruzada al abacavir.

Registro Antirretroviral en el Embarazo:

El Registro Antirretroviral en el Embarazo ha recibido reportes prospectivos de mas de 2,000 exposiciones a abacavir durante el embarazo que terminaron en nacimientos vivos. Estos consistieron de mas de 800 exposiciones durante el primer trimestre, mas de 1,100 exposiciones durante el segundo/tercer trimestres e incluyeron 27 y 32 defectos al nacimiento respectivamente. La prevalencia (95% IC) de defectos en el primer trimestre fue 3.1% (2.0, 4.4%) y en el segundo/tercer trimestres, 2.7% (1.9, 3.9%). Entre las embarazadas en la población de referencia, la incidencia considerada habitual de defectos al nacimiento es de 2.7%. No hubo asociación entre abacavir y defectos al nacimiento en general observados en el Registro del uso de antiretrovirales en el embarazo.

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

Acta No. 02 de 2015

Página 384 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Modificación de Dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto para el usuario GDS26/IPI07 de fecha 28 de Abril de 2014
- Información para prescribir GDS26/IPI07 de fecha 28 de Abril de 2014
- Tarjeta de alerta versión GDS26/IPI07 de fecha 28 de Abril de 2014 (adjunta a la caja plegadiza junto con respectivo inserto)

Nueva Dosificación:

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

Ziagen puede tomarse con o sin alimentos.

Para garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la(s) tableta(s) fuera(n) deglutida(s) sin triturarse.

Para aquellos pacientes que no puedan deglutir tabletas, Ziagen se encuentra disponible en solución oral. De manera alternativa, las tabletas pueden ser trituradas y adicionadas a una pequeña cantidad de líquido o alimento semisólido, que deberá consumirse inmediatamente.

- Adultos, y adolescentes y niños con un peso corporal de cuando menos 25 kg

Tabletas:

- La dosis recomendada de la formulación Ziagen en tabletas consiste en 600 mg al día. Esta dosis puede administrarse, ya sea como 300 mg (una tableta) dos veces al día, o como 600 mg (dos tabletas) una vez al día.

Solución oral:

La dosis recomendada de la formulación Ziagen en solución oral consiste en 300 mg (15 ml) administrados dos veces al día o 600 mg (30 ml) una vez al día.

- Niños de tres meses de edad y con un peso corporal menor de 25 kg

Tabletas:

Niños con un peso corporal de 14 a < 20 kg: media tableta ranurada de abacavir dos veces al día o tomar una tableta una vez al día.

Niños con un peso corporal ≥ 20 kg y < 25 kg: media tableta ranurada de abacavir tomada por la mañana y una tableta entera tomada por la noche o tomar una tableta y media una vez al día.

Niños con un peso corporal de cuando menos 25 kg: deberán tomar la dosis para adultos de 300 mg dos veces al día, ó 600 mg una vez al día.

La solución oral puede ser administrada a niños con un peso corporal menor de 14 kg, o que no puedan deglutir tabletas.

Solución Oral:

La dosis recomendada consiste en 8 mg/kg administrados dos veces al día o 16 mg/kg una vez al día hasta una dosis máxima de 300 mg dos veces al día o 600 mg una vez al día.

- Niños menores de tres meses de edad

Casi no se dispone de datos sobre el uso de Ziagen en este grupo de edad.

- Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajustes en la dosificación de Ziagen en aquellos pacientes con disfunción renal.

- Insuficiencia hepática

El abacavir se metaboliza principalmente a través del hígado. La dosis recomendada de Ziagen para aquellos pacientes con insuficiencia hepática de grado leve (calificación 5-6 de Child-Pugh) es de 200 mg (10 ml) administrados dos veces al día. Para permitir una reducción de la dosis de Ziagen, debe emplearse la formulación en solución oral en el tratamiento de estos pacientes. No se dispone de datos de farmacocinética y seguridad del uso de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ziagen en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, a menos que el beneficio sobrepase al riesgo.

No se dispone de datos de farmacocinética y seguridad del uso de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ziagen en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, a menos que el beneficio sobrepase al riesgo.

Nuevas Contraindicaciones: Ziagen se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir, o a cualquier ingrediente de las formulaciones Ziagen en tabletas o en solución oral.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Hipersensibilidad:

En general, en estudios clínicos realizados antes de la introducción del procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701, aproximadamente un 5% de

los sujetos que recibieron Ziagen desarrolló alguna reacción de hipersensibilidad, la cual rara vez tuvo desenlaces fatales.

Factores de Riesgo:

Los estudios han demostrado que la presencia del alelo HLA B*5701 está asociado con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. En el estudio prospectivo CNA106030 (PREDICT-1), el uso de una detección del alelo HLA B*5701 previa a la terapia, y la prevención subsiguiente de la administración de abacavir a pacientes con este alelo, redujo la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente sospechosas al abacavir, de 7.8% (66 de 847) a 3.4% (27 de 803) ($p < 0.0001$), y la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad confirmadas mediante la prueba del parche cutáneo, de 2.7% (23 de 842) a 0.0% (0 de 802) ($p < 0.0001$). Con base en este estudio, se estima que de 48% a 61% de los pacientes que presentan el alelo HLA B*5701 desarrollará alguna reacción de hipersensibilidad durante el ciclo terapéutico de abacavir, en comparación con 0% a 4% de los pacientes que no presentan el alelo HLA B*5701.

Los médicos deberán contemplar la detección de la presencia del alelo HLA B*5701 en cualquier paciente infectado por VIH que no haya sido expuesto previamente al abacavir. Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda el uso de abacavir en pacientes con un diagnóstico del alelo HLA B*5701, por lo cual deberá contemplarse sólo bajo circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda al riesgo, y bajo una estrecha supervisión médica.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de una reacción de hipersensibilidad sospechosa deberá seguir siendo la base de una toma de decisiones clínicas. Aún en ausencia del alelo HLA B*5701, es importante suspender la administración del abacavir, y no volver a exponer al paciente a este fármaco, si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad por motivos clínicos, debido al potencial de que se presente una reacción severa o hasta mortal.

- Descripción Clínica

La reacción de hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas que indican afectación de múltiples órganos. La mayoría de los pacientes presenta fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.

Acta No. 02 de 2015

Página 387 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Algunos de los otros síntomas de hipersensibilidad pueden incluir fatiga, malestar general, síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal, así como signos y síntomas respiratorios, como disnea, faringitis, tos y hallazgos radiológicos anormales del tórax (predominantemente infiltrados, que pueden ser localizados). Los síntomas de esta reacción de hipersensibilidad pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con Ziagen, pero de ordinario se presentan dentro de las primeras seis semanas de terapia. Los síntomas empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con Ziagen.

- **Tratamiento Clínico**

Independientemente de su estatus de HLA-B*5701, cualquier paciente que desarrolla signos o síntomas de hipersensibilidad **DEBE** contactar a su médico inmediatamente para recibir asesoría. Si se diagnostica alguna reacción de hipersensibilidad, Debe suspenderse inmediatamente la terapia con Ziagen. Después de la ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad, nunca debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexa^{MR}, Trizivir^{MR}), ya que en cuestión de horas pueden volver a presentarse síntomas más severos, entre los cuales puede incluirse hipotensión potencialmente mortal e incluso la muerte.

Para evitar una demora en el diagnóstico, y minimizar el riesgo de ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal, debe suspenderse permanentemente la terapia con Ziagen si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, aún cuando sea posible hacer otros diagnósticos (enfermedades respiratorias, trastornos similares al resfriado, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos). No debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexa, Trizivir), aún en los casos en que se produzca una recurrencia de los síntomas después de una nueva exposición a un medicamento o medicamentos alternativos.

En el empaque de Ziagen se incluye una Tarjeta de Alerta con información para el paciente sobre esta reacción de hipersensibilidad.

- **Consideraciones especiales después de interrumpir una terapia con Ziagen**

Independientemente del estatus de HLA-B*5701 de un paciente, si se ha suspendido la terapia con cualquier producto conteniendo abacavir y se tiene en mente volver a iniciarla con abacavir, debe evaluarse la razón de la suspensión

con el fin de asegurar que el paciente no haya presentado síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej., Kivexa, Trizivir).

Con poca frecuencia se han presentado comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad posteriores a la reintroducción de la terapia con Ziagen, donde la interrupción fue precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (exantema, fiebre, malestar general/fatiga, síntomas gastrointestinales o algún síntoma respiratorio). Si se decide reiniciar la terapia con Ziagen en estos pacientes, esto sólo debe llevarse a cabo bajo supervisión médica directa.

En muy raras ocasiones se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reiniciado la terapia y que no habían presentado anteriormente síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si se decide reiniciar la terapia con Ziagen, esto sólo debe llevarse a cabo si el paciente, u otros, pueden acceder rápidamente a cuidados médicos.

Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes con resultados positivos para la prueba de detección del alelo HLA-B*5701, y sólo se debe contemplar en circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda el riesgo, y con una estrecha supervisión médica.

- Información esencial para el paciente

Los médicos que prescriben el medicamento deben asegurarse que los pacientes estén completamente informados con respecto a la siguiente información sobre la reacción de hipersensibilidad.

- Los pacientes deben estar conscientes de la posibilidad de presentar alguna reacción de hipersensibilidad a Ziagen, la cual puede dar lugar a una reacción potencialmente mortal e incluso a la muerte y que existe un mayor riesgo de que desarrollen alguna reacción de hipersensibilidad si son HLA-B*5701-positivos.

Además, se debe informar a los pacientes que las personas HLA-B*5701-negativas también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas

consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir, deben contactar inmediatamente a su médico.

- Se debe recordar a aquellos pacientes hipersensibles a Ziagen que nunca deben tomar nuevamente Ziagen, ni cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej., Kivexa, Trizivir), independientemente de su estatus del HLA-B*5701.

- Con el fin de evitar la reiniciación de la terapia con Ziagen, se debe pedir a los pacientes que han experimentado alguna reacción de hipersensibilidad que regresen a la farmacia la solución oral o las tabletas de Ziagen restantes.

- Se debe aconsejar a los pacientes que han suspendido la terapia con Ziagen por cualquier razón, y en particular debido a posibles efectos adversos o enfermedades, que se pongan en contacto con su médico antes de reiniciar la terapia.

- Se debe recordar a cada paciente que lea el Folleto de Empaque que se incluye en la caja de Ziagen. Asimismo, se les debe recordar lo importante que es retirar la Tarjeta de Alerta que se incluye en el empaque y llevarla consigo en todo momento.

▪ Acidosis Láctica/Hepatomegalia Severa con Esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar Ziagen, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer hepatopatías. Se debe suspender el tratamiento con Ziagen en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

▪ Redistribución de la grasa

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos inhibidores de la proteasa (PI, por sus siglas en inglés), e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde por ejemplo, el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica**

En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

Acta No. 02 de 2015

Página 391 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben Ziagen, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- Transmisión de la infección

Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo Ziagen, prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros sujetos a través del contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Solución oral:

La formulación Ziagen en solución oral contiene sorbitol, el cual es capaz de ocasionar dolor abdominal y diarrea. Al metabolizarse, el sorbitol se convierte en fructosa, por lo que no es adecuado administrar esta formulación a pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Infarto de Miocardio

En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

-Otros embarazo y lactancia, farmaciconetica (Mecanismo de acción y Poblaciones especiales) y estudios clinicos (Registro Antirretroviral en el Embarazo):

Embarazo y Lactancia:

Acta No. 02 de 2015

Página 392 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Abacavir se ha evaluado en mas de 2000 mujeres durante el embarazo y postparto. La información en humanos disponible en el Registro de Antirretrovirales en el Embarazo no demuestra un aumento del riesgo de defectos mayores al nacimiento por abacavir comparado con la incidencia considerada habitual. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas y no se ha establecido el uso seguro de Ziagen en el embarazo humano. El abacavir se ha asociado con hallazgos en los estudios de reproducción realizados en animales. Por tanto, la administración de Ziagen durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio para la madre excede el posible riesgo para el feto.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in utero o periparto, a NRTI. Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in utero o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

Expertos en salud recomiendan que las madres infectadas con el VIH no amamanten a sus lactantes con el fin de evitar la transmisión del VIH. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

En un estudio después de la administración oral repetida de 300 mg de abacavir dos veces al día (dados como TRIZIVR), la relación plasma materno:leche materna fue 0.9. La mayoría de los lactantes (8 de 9) tuvieron niveles de abacavir no detectables (sensibilidad de la prueba 16 ng/mL). Los niveles intracelulares de trifosfato de carbovir (metabolito activo de abacavir) en infantes en lactancia no se midieron por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas de los compuestos originales.

Propiedades farmacológicas:

Farmacodinamia:

Grupo farmacoterapéutico - análogo de nucleósido, Código ATC: J05A F06.

Acta No. 02 de 2015

Página 393 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Mecanismo de acción:

El abacavir es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa. Es un potente inhibidor selectivo de VIH-1 y VIH-2, incluyendo aislados de VIH-1 con sensibilidad reducida a la zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina o nevirapina. El abacavir se metaboliza intracelularmente a la fracción activa 5'-trifosfato (TP) de carbovir. Estudios in vitro han demostrado que su mecanismo de acción, en relación con el VIH, consiste en la inhibición de la enzima transcriptasa reversa del VIH, evento que da lugar a una terminación de la cadena e interrupción del ciclo de replicación vírica.

La actividad antiviral de abacavir en cultivos celulares no fue antagonizada cuando se combina con los inhibidores nucleosidos de la transcriptasa reversa (NRTIs) didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, los inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa (NNRTI) nevirapina, o el inhibidor de la proteasa (PI) amprenavir.

Poblaciones de pacientes especiales:

- Insuficiencia hepática

El abacavir se metaboliza principalmente a través del hígado. La farmacocinética del abacavir se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de grado leve (Calificación 5-6 de Child-Pugh). Los resultados mostraron que hubo un aumento medio de 1.89 veces en el ABC del abacavir, y de 1.58 veces en la vida media de este mismo. Las ABCs de los metabolitos no sufrieron modificaciones a causa de la hepatopatía. Sin embargo, hubo disminuciones en sus velocidades de formación y eliminación.

Con el propósito de alcanzar exposiciones que se encuentren dentro de los límites terapéuticos de los sujetos que no padecen hepatopatías, los pacientes con insuficiencia hepática de grado leve deben recibir 200 mg de Ziagen dos veces al día. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo, por lo cual Ziagen no se recomienda en estos grupos de pacientes.

Estudios Clínicos:

En un estudio clínico doblemente ciego, de más de 48 semanas de tratamiento, en pacientes adultos sin tratamiento previo, la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina mostró un efecto antivírico equivalente a la combinación con indinavir, lamivudina y zidovudina, en el análisis primario de eficacia. En un análisis secundario de pacientes con niveles plasmáticos basales de ARN de VIH-1, superiores a 100,000 copias por ml, los sujetos que recibieron la combinación con indinavir mostraron una respuesta superior. Los pacientes con niveles

plasmáticos basales de ARN de VIH-1, inferiores a 100,000 copias por ml, mostraron una respuesta equivalente con ambos tratamientos.

En un estudio multicéntrico, doblemente ciego, controlado (CNA30021), de 770 adultos sin tratamiento previo, infectados con VIH, se investigó un régimen de dosificación de abacavir y lamivudina administrados una vez al día. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir ya fuera Ziagen, a dosis de 600 mg administrados una vez al día, ó 300 mg administrados dos veces al día, ambos en combinación con 300 mg de lamivudina, administrados una vez al día, y 600 mg de efavirenz, administrados una vez al día. Los pacientes fueron estratificados en la línea basal con base en el ARN del VIH-1 del plasma menor o igual a 100,000 copias/ml ó mayor a 100,000 copias/ml. La duración del tratamiento doblemente ciego fue de cuando menos 48 semanas. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

El grupo que recibió abacavir, una vez al día, mostró no ser inferior cuando se comparó con el grupo que recibió abacavir dos veces al día, en el general y en los subgrupos de carga vírica en la línea basal. La incidencia de efectos adversos comunicados fue similar en los dos grupos de tratamiento.

Se intentó realizar un análisis genotípico en todos los sujetos con fracaso virológico (confirmado por ARN del VIH mayor a 50 copias/ml). Hubo una baja incidencia general de fracaso virológico en ambos grupos de tratamiento, esto es, el de una vez al día y el de dos veces al día (10% y 8%, respectivamente). Además, la genotipificación estuvo restringida a muestras con ARN del VIH-1 en el plasma mayor a 500 copias/ml. Estos factores dieron como resultado un tamaño reducido de la muestra. Por tanto, no pueden formularse conclusiones firmes referentes a las diferencias en mutaciones emergentes en el tratamiento entre los dos grupos. El residuo aminoácido 184 de la transcriptasa inversa siempre representó la posición más frecuente de las mutaciones asociadas con la resistencia a los NRTI (M184V ó M184I). La segunda mutación más frecuente fue L74V. Las mutaciones Y115F y K65R no fueron comunes.

En un estudio que comparó combinaciones no a ciegas de NRTI (con o sin nelfinavir a ciegas) en niños, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con abacavir y lamivudina (73%), o abacavir y zidovudina (70%), tuvo niveles de ARN de VIH-1 menores o iguales a 400 copias/ml, a las 24 semanas, en comparación con los tratados con lamivudina y zidovudina (44%). En los niños con una exposición antirretrovírica extensa, se observó un efecto modesto, pero sostenido, de la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina.

En pacientes que ya habían recibido terapia, el grado de beneficio a partir de la adición de abacavir, dependerá de la naturaleza y duración de la terapia previa que pudiera haberse seleccionado para tratar la resistencia cruzada al abacavir.

Registro Antirretroviral en el Embarazo:

El Registro Antirretroviral en el Embarazo ha recibido reportes prospectivos de mas de 2,000 exposiciones a abacavir durante el embarazo que terminaron en nacimientos vivos. Estos consistieron de mas de 800 exposiciones durante el primer trimestre, mas de 1,100 exposiciones durante el segundo/tercer trimestres e incluyeron 27 y 32 defectos al nacimiento respectivamente. La prevalencia (95% IC) de defectos en el primer trimestre fue 3.1% (2.0, 4.4%) y en el segundo/tercer trimestres, 2.7% (1.9, 3.9%). Entre las embarazadas en la población de referencia, la incidencia considerada habitual de defectos al nacimiento es de 2.7%. No hubo asociación entre abacavir y defectos al nacimiento en general observados en el registro de embarazos de abacavir.

- Efectos Adversos:

Hipersensibilidad:

En general, en estudios clínicos realizados antes de la introducción del procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701,, aproximadamente un 5% de los sujetos que recibieron Ziagen desarrolló alguna reacción de hipersensibilidad, la cual rara vez tuvo desenlaces fatales. Esta reacción se caracteriza por la aparición de síntomas que indican una afectación de varios órganos/sistemas corporales.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad presentarán fiebre o exantema (usualmente maculopapuloso o urticarial), o ambas cosas, como parte del síndrome, aunque se han producido reacciones que no involucran exantema ni fiebre.

Los síntomas pueden presentarse en cualquier momento mientras se recibe tratamiento con Ziagen, pero de ordinario aparecen dentro de las primeras seis semanas posteriores a la iniciación del tratamiento (mediana de tiempo a 11 días de iniciación).

Más adelante se listan los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad. Aquellos que fueron comunicados con alguna reacción de hipersensibilidad, por cuando menos un 10% de los pacientes, se presentan como texto en negritas.

Cutáneos: Exantema (usualmente maculopapuloso o urticarial)

Vías gastrointestinales: Náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, ulceración de la boca

Vías respiratorias: Disnea, tos, faringitis, síndrome disneico agudo del adulto, insuficiencia respiratoria

Varios: Fiebre, fatiga, malestar general, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia

Neurológicos/Psiquiátricos: Cefalea, parestesia

Hematológicos: Linfopenia

Hígado/páncreas: Pruebas de función hepática elevada, insuficiencia hepática

Musculoesqueléticos: Mialgia, en raras ocasiones miólisis, artralgia, niveles elevados de fosfocinasa de creatina

Urología: Niveles elevados de creatinina, insuficiencia renal

En algunos pacientes con hipersensibilidad se pensó inicialmente que presentaban enfermedades respiratorias (neumonía, bronquitis, faringitis), una enfermedad similar al resfriado, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos. Esta demora en el diagnóstico de hipersensibilidad ha dado lugar a la continuación o a la reintroducción de la terapia con Ziagen, lo que ha ocasionado que se presente una reacción de hipersensibilidad de grado más severo, o incluso la muerte. Por tanto, se debe considerar cuidadosamente realizar un diagnóstico en cuanto a reacciones de hipersensibilidad en aquellos pacientes que se presentan con síntomas de estas enfermedades. Si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir ((p.ej., Kivexa, Trizivir, Triumeq).

Los síntomas relacionados con esta reacción de hipersensibilidad empeoran si se continúa con la terapia, pero de ordinario se resuelven al suspender la terapia con Ziagen.

La restauración de la terapia con Ziagen, después de experimentar una reacción de hipersensibilidad, propicia una rápida recidiva de los síntomas en cuestión de horas. Esta recurrencia de la reacción de hipersensibilidad puede ser más severa que en la presentación inicial, y puede incluir hipotensión potencialmente fatal, e incluso la muerte. Independientemente de su estatus de HLA-B*5701, los pacientes que desarrollan esta reacción de hipersensibilidad deben suspender la terapia con Ziagen, y nunca someterse nuevamente a un tratamiento con Ziagen, o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej., Kivexa, Trizivir, Triumeq).

Con poca frecuencia se han presentado comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad posteriores a la reintroducción de la terapia con Ziagen, donde la interrupción fue precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (exantema, fiebre, malestar general/fatiga, un síntoma gastrointestinal o respiratorio).

En muy raras ocasiones se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reiniciado la terapia y que no habían presentado anteriormente síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad.

En el caso de muchos de los otros efectos adversos comunicados, no es claro si se relacionan con Ziagen, con la amplia variedad de medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad ocasionada por el VIH, o si son el resultado del proceso patológico.

Muchos de los efectos que se listan más adelante (náuseas, vómito, diarrea, fiebre, fatiga, exantema) ocurren comúnmente como parte de la hipersensibilidad a Ziagen. Por tanto, se debe evaluar cuidadosamente a los pacientes que presentan cualquiera de estos síntomas, para determinar la presencia de esta reacción de hipersensibilidad. Si se ha suspendido la terapia con Ziagen en pacientes por haber experimentado alguno de estos síntomas, y se toma la decisión de reiniciarla, esto sólo debe llevarse a cabo bajo supervisión médica directa.

La mayoría de los efectos adversos que se listan a continuación no han sido limitantes del tratamiento. Se ha empleado la siguiente convención para su clasificación: muy común (mayor que 1/10), común (mayor que 1/100, menor que 1/10), no común (mayor que 1/1,000, menor que 1/100), raro (mayor que 1/10,000, menor que 1/1,000), muy raro (menor que 1/10,000).

Datos de Pruebas Clínicas:

Trastornos metabólicos y nutrimentales:

Común: anorexia.

Trastornos del sistema nervioso:

Común: cefalea.

Trastornos gastrointestinales:

Comunes: náuseas, vómito, diarrea.

Trastornos generales:

Comunes: fiebre, letargia, fatiga.

En estudios clínicos controlados, las anormalidades de laboratorio relacionadas con el tratamiento con Ziagen no fueron comunes; asimismo, no se observaron diferencias en cuanto a incidencia, entre los pacientes tratados con Ziagen y los grupos control.

Población pediátrica:

La base de datos de seguridad para respaldar la dosificación una vez al día de abacavir en pacientes pediátricos proviene del Ensayo ARROW (COL105677) en el que se le administró abacavir y lamivudina una o dos veces al día a 669 sujetos pediátricos infectados con VIH-1. No se han identificado problemas adicionales

de seguridad en los sujetos pediátricos a los que se les administró la dosificación una o dos veces al día en comparación con los adultos.

Datos Posteriores a la Comercialización:

Trastornos metabólicos y nutrimentales:

Común: hiperlactatemia.

Raro: acidosis láctica.

Redistribución/acumulación de grasa corporal. La incidencia de este evento depende de múltiples factores que incluyen la combinación particular de fármacos antirretrovíricos.

Trastornos gastrointestinales:

Raro: se ha comunicado pancreatitis, pero es incierto que haya una relación causal con el tratamiento con Ziagen.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Común: exantema (sin síntomas sistémicos).

Muy raros: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

-Farmacocinética:

Poblaciones de Pacientes Especiales:

- Niños

El abacavir se absorbe óptima y rápidamente a partir de formulaciones en solución oral y de tableta administrada a niños.

Se ha demostrado que la exposición de abacavir en plasma es la misma para ambas formulaciones cuando se administran a la misma dosis. A los niños a los que se les administra abacavir en solución oral conforme al régimen de dosificación recomendado alcanzan una exposición a abacavir en plasma semejante a la de los adultos. A los niños a los que se les administra abacavir en tabletas orales conforme al régimen de dosificación recomendado alcanzan una exposición abacavir en plasma mayor que la de los niños a los que se les administra solución oral debido a que se administran dosis mayores en mg/kg con la formulación en tableta. Estudios de farmacocinética pediátrica demostraron que una dosis al día provee el equivalente ABC_{0-24} de la dosis dos veces al día de la misma dosis total diaria para ambas formulaciones (solución oral y tabletas).

No hay suficientes datos de seguridad para recomendar el uso de Ziagen en lactantes menores de 3 meses de edad. Los datos limitados de los que se dispone indican que una dosis de 2 mg/kg administrada a neonatos menores de 30 días de edad proporciona ABCs similares, o mayores, en comparación con la dosis de 8 mg/kg administrada a niños de mayor edad.

-Estudios Clínicos:

En un estudio clínico doblemente ciego, de más de 48 semanas de tratamiento, en pacientes adultos sin tratamiento previo, la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina mostró un efecto antivírico equivalente a la combinación con indinavir, lamivudina y zidovudina, en el análisis primario de eficacia. En un análisis secundario de pacientes con niveles plasmáticos basales de ARN de VIH-1, superiores a 100,000 copias por ml, los sujetos que recibieron la combinación con indinavir mostraron una respuesta superior. Los pacientes con niveles plasmáticos basales de ARN de VIH-1, inferiores a 100,000 copias por ml, mostraron una respuesta equivalente con ambos tratamientos.

En un estudio multicéntrico, doblemente ciego, controlado (CNA30021), de 770 adultos sin tratamiento previo, infectados con VIH, se investigó un régimen de dosificación de abacavir y lamivudina administrados una vez al día. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir ya fuera *Ziagen*, a dosis de 600 mg administrados una vez al día, ó 300 mg administrados dos veces al día, ambos en combinación con 300 mg de lamivudina, administrados una vez al día, y 600 mg de efavirenz, administrados una vez al día. Los pacientes fueron estratificados en la línea basal con base en el ARN del VIH-1 del plasma menor o igual a 100,000 copias/ml ó mayor a 100,000 copias/ml. La duración del tratamiento doblemente ciego fue de cuando menos 48 semanas. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Respuesta Viroológica con base en el ARN del VIH-1 en el plasma menor a 50 copias/ml en la semana 48 – Población ITT Expuesta

Poblaciones	ABC una vez al día + 3TC + EFV (N = 384)	ABC dos veces al día + 3TC + EFV (N = 386)
Subgrupo por ARN en la línea basal		
Menor o igual a 100,000 copias/ml	141/217 (65%)	145/217 (67%)
Mayor a 100,000 copias/ml	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Población total	253/384 (66%)	261/386 (68%)

El grupo que recibió abacavir, una vez al día, mostró no ser inferior cuando se comparó con el grupo que recibió abacavir dos veces al día, en el general y en los subgrupos de carga vírica en la línea basal. La incidencia de efectos adversos comunicados fue similar en los dos grupos de tratamiento.

Se intentó realizar un análisis genotípico en todos los sujetos con fracaso virológico (confirmado por ARN del VIH mayor a 50 copias/ml). Hubo una baja incidencia general de fracaso virológico en ambos grupos de tratamiento, esto es, el de una vez al día y el de dos veces al día (10% y 8%, respectivamente). Además, la genotipificación estuvo restringida a muestras con ARN del VIH-1 en el plasma mayor a 500 copias/ml. Estos factores dieron como resultado un tamaño reducido de la muestra. Por tanto, no pueden formularse conclusiones firmes referentes a las diferencias en mutaciones emergentes en el tratamiento entre los dos grupos. El residuo aminoácido 184 de la transcriptasa inversa siempre representó la posición más frecuente de las mutaciones asociadas con la resistencia a los NRTI (M184V ó M184I). La segunda mutación más frecuente fue L74V. Las mutaciones Y115F y K65R no fueron comunes.

Se estableció una comparación de asignación aleatoria de un régimen que incluía dosificación una versus dos veces al día de abacavir y lamivudina dentro de un estudio controlado de asignación aleatoria y multicéntrico de pacientes pediátricos infectados con VIH. Se reclutaron 1,206 pacientes pediátricos con edades entre 3 meses y 17 años en el Ensayo ARROW (COL105677) y se les dosificó de conformidad con las recomendaciones de rango de peso en los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (Terapia antiretroviral de la infección por VIH en infantes y niños, 2006). Después de 36 semanas en un régimen que incluyó abacavir y lamivudina dos veces al día, 669 sujetos elegibles

fueron asignados de manera aleatoria a una dosificación continua dos veces al día o se les cambió a abacavir y lamivudina por al menos 96 semanas. Los resultados se resumen en la tabla a continuación:

Respuesta viral basada en ARN de VIH-1 en plasma menor que 80 copias/ml en la semana 48 y semana 96 en la asignación aleatoria a abacavir + lamivudina una vez al día versus dos veces al día de ARROW (Análisis observado)

	Dos veces al día N (%)	Una vez al día N (%)
Semana 0 (después de ≥36 semanas en tratamiento)		
ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-4.8% (IC de 95% -11.5% a +1.9%), p=0.16	
Semana 48		
ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-1.6% (IC de 95% -8.4% a +5.2%), p=0.65	
Semana 96		
ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-2.3% (IC de 95% -9.3% a +4.7%), p=0.52	

Se demostró que el grupo de dosificación de abacavir/lamivudina una vez al día no era inferior al grupo de dos veces al día de conformidad con el margen de no inferioridad previamente especificado de -12%, para el criterio de valoración principal de <80 c/ml en la Semana 48 así como en la Semana 96 (criterio de valoración secundario) y todos los demás límites evaluados (<200c/ml, <400c/ml, <1000c/ml), los cuales se ubicaron claramente dentro de este margen de no inferioridad. Las pruebas de análisis de subgrupo en cuanto a heterogeneidad de

una versus dos veces al día no demostraron efecto significativo del sexo, la edad o la carga viral en la asignación aleatoria. Las conclusiones respaldaron la no inferioridad indistintamente del método de análisis.

En un estudio que comparó combinaciones no a ciegas de NRTI (con o sin nelfinavir a ciegas) en niños, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con abacavir y lamivudina (73%), o abacavir y zidovudina (70%), tuvo niveles de ARN de VIH-1 menores o iguales a 400 copias/ml, a las 24 semanas, en comparación con los tratados con lamivudina y zidovudina (44%). En los niños con una exposición antirretrovírica extensa, se observó un efecto modesto, pero sostenido, de la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina.

En pacientes que ya habían recibido terapia, el grado de beneficio a partir de la adición de abacavir, dependerá de la naturaleza y duración de la terapia previa que pudiera haberse seleccionado para tratar la resistencia cruzada al abacavir.

Registro Antirretroviral en el Embarazo:

El Registro Antirretroviral en el Embarazo ha recibido reportes prospectivos de mas de 2,000 exposiciones a abacavir durante el embarazo que terminaron en nacimientos vivos. Estos consistieron de mas de 800 exposiciones durante el primer trimestre, mas de 1,100 exposiciones durante el segundo/tercer trimestres e incluyeron 27 y 32 defectos al nacimiento respectivamente. La prevalencia (95% IC) de defectos en el primer trimestre fue 3.1% (2.0, 4.4%) y en el segundo/tercer trimestres, 2.7% (1.9, 3.9%). Entre las embarazadas en la población de referencia, la incidencia considerada habitual de defectos al nacimiento es de 2.7%. No hubo asociación entre abacavir y defectos al nacimiento en general observados en el Registro del uso de antiretrovirales en el embarazo.

3.1.9.7. ACETAMINOFEN GOTAS X 100 mg / mL.

Expediente : 15678
Radicado : 2014150716
Fecha : 2014/11/19
Interesado : Genfar S.A.
Fabricante : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene acetaminofen 100 mg

Forma farmacéutica: Solución oral

Acta No. 02 de 2015

Página 403 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Analgesico, antipiretico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofen. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal.

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, para dar cumplimiento a lo establecido mediante concepto del Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1.:

- Modificación de Dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información para el prescribir versión 1.0 Fecha de Revisión 09 de Septiembre de 2014

Nuevas Dosificación:

Calcule el número de gotas a colocar en un vaso de agua azucarada como se indica a continuación: Para administración cada 6 horas: multiplique el peso del niño (en Kg) por 3; para administración cada 4 horas: multiplique el peso del niño (en Kg) por 2.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a los componentes del producto. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Precauciones y advertencias: En niños, la dosis recomendada de acetaminofén es de máximo 40 mg/Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma. No administrar la dosis recomendada por más de cinco (5) días consecutivos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico. Contiene sacarina sódica.

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, así:

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a los componentes del producto. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Nuevas Precauciones y advertencias: En niños, la dosis recomendada de acetaminofén es de máximo 60 mg/Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma. No administrar la dosis recomendada por más de cinco (5) días consecutivos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico. Contiene sacarina sódica.

En cuanto a la dosificación, la Sala informa que reviso el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., en cuanto a los intervalos de dosificación apropiados para este principio activo, particularmente en la población pediátrica y la necesidad de no administrar dosis subterapéuticas, por lo que aclara:

El concepto mencionado especifica el esquema posológico para niños así: “la dosis no debe superar los 40 mg /Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma”. Sin embargo, teniendo en cuenta que existe la posibilidad en que el niño pueda requerir una dosis cada 4 horas, la Sala considera que la dosis total por día puede ser hasta los 60 mg/Kg, sin superar la misma. Así mismo, la Sala ratifica que la dosis por toma no debe superar los 10 mg

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala considera que debe ajustar la dosificación propuesta con el fin de evitar dosis subterapéuticas, y reenviar la información para prescribir con estas modificaciones.

3.1.9.8. SULZINC® - SULFATO DE ZINC (2 mg de ZINC/mL) SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20010881
Radicado : 2013143918/2014102960
Fecha : 2014/11/20
Interesado : Humax Paharmaceutical S.A.

Composición: Cada 100 mL de solución contiene 549 mg de sulfato de zinc monohidrato equivalente a 200 mg de zinc

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de la diarrea persistente en niños.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto. El producto debe administrarse por 14 días como complemento a las sales de rehidratación oral, como lo recomienda la OMS, con el objetivo de prevenir recaídas en las diarreas persistentes en niños.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología y las indicaciones solicitadas por el interesado. En respuesta al requerimiento envía documentos en los cuales se indica:

Indicaciones solicitadas:

1. Coadyuvante en el manejo de la diarrea persistente y de la diarrea aguda.
2. Tratamiento y prevención de los estados de deficiencia comprobada de zinc en situaciones de riesgo.
3. Suplementación de zinc en niños con problemas de crecimiento o riesgo de problemas de crecimiento.
4. Suplementación de zinc en niños que no reciben adecuado aporte alimentario, con el propósito de disminuir la incidencia de diarrea e infecciones respiratorias, especialmente neumonía.

Posología solicitada:

1. Menores de 6 meses: 10 mg (5 mL) de SulZinc durante 10 a 14 días. Mayores de 6 meses:
20 mg (10mL) de SulZinc durante 10 a 14 días.
 2. Menores de 6 meses: 10 mg (5 mL) de SulZinc durante 10 a 14 días. Mayores de 6 meses:
20 mg (10mL) de SulZinc durante 10 a 14 días.
 3. Menores de 6 meses: 5 mg (2.5 mL) de SulZinc durante 3 meses. Mayores de 6 meses:
10 mg (5mL) de SulZinc durante 3 meses.
 4. Menores de 6 meses: 5 mg (2.5 mL) de SulZinc durante 4 meses. Mayores de 6 meses:
10 mg (5mL) de SulZinc durante 4 meses.
- Favor dar el concepto

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar las indicaciones a las aprobadas en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.3.10., por cuanto no hay evidencia de la eficacia del producto como estimulador del crecimiento ni prevención de infecciones respiratorias.

Teniendo en cuenta lo anterior la Sala debe ajustar la dosificación de acuerdo a las indicaciones aprobadas en el Acta mencionada.

3.1.9.9. MILPAX SUSPENSION

Expediente : 24380

Radicado : 2014035352

Fecha : 2014/11/13

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

Composición: Cada 100mL de suspensión oral contienen alginato de sodio 2,5 g, bicarbonato de sodio 2,67 g y Carbonato de Calcio 1,5g

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Antiácido. Coadyuvante en el manejo del reflujo gastroesofágico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología expresa en las etiquetas del producto de la referencia, con condición de venta: sin fórmula facultativa: “Adultos 1-2 cucharadas después de cada comida. Niños: 1-2 cucharaditas después de cada comida”.

La composición del producto es la siguiente: Cada 100 mL de suspensión oral contiene: Alginato de Sodio 2,5 g, Bicarbonato de sodio 2,67g y Carbonato de Calcio 1,50 g. Lo anterior debido al concepto emitido para el producto en el Acta No. 48 de 2013, numeral 3.11.2. y en el Acta No. 39 de 1999, numeral 2.6.2., respecto a la indicación y uso en niños. Adicionalmente, un producto similar en composición cualitativa, Acta No. 02 de 2011 de 08 de febrero de 2011, numeral 3.1.2.11., dentro de la Posología aceptada incluye “No se recomienda su uso en niños menores de 6 años.”.

Finalmente, aparece en la etiquetas de sabor chicle, la palabra “Children”, teniendo en cuenta el concepto del Acta No. 48 de 2013, numeral 3.11.2. y del Acta No. 39 del 3 de diciembre de 1999, numeral 2.6.2., favor indicarnos si se ratifica el concepto de no permitir la palabra children para este producto.

Acta No. 02 de 2015

Página 407 de 717

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 considera que la dosificación para el producto de la referencia debe quedar así:

Posología: Adultos, embarazadas y niños mayores de 12 años, 10 a 20 mL después de las comidas y al acostarse. Niños de 6 a 12 años, 5 a 10 mL después de las comidas y al acostarse. No se recomienda su uso en niños menores de 6 años.

Adicionalmente, la Sala recomienda retirar la palabra “children” de la etiqueta, porque puede generar confusiones para su uso por parte de los pacientes.

3.1.9.10. ACETAMINOFEN JARABE X 150 mg / 5 mL

Expediente : 2203
Radicado : 2014150715
Fecha : 2014/11/19
Interesado : Genfar S.A.
Fabricante : Genfar S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene acetaminofen polvo 3 g

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Analgesico, antipiretico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal

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, para dar cumplimiento a lo establecido el concepto mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1:

- Modificación de Dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información para prescribir versión 1.0 Fecha de Revisión 09 de Septiembre de 2014

Acta No. 02 de 2015

Página 408 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nueva Dosificación:

Calcule la cantidad de jarabe (en mL) a administrar al niño como se indica a continuación: Para administración cada 6 horas: divida el peso del niño (en Kg) en 3; para administración cada 4 horas: divida el peso del niño (en kg) en 5. Se recomienda usar una jeringa para extraer la cantidad requerida según el peso del niño

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Precauciones y advertencias: En niños, la dosis recomendada de acetaminofén es de máximo 40 mg/Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma. No administrar la dosis recomendada por más de cinco (5) días consecutivos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene alcohol

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, así:

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a los componentes del producto. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Nuevas Precauciones y advertencias: En niños, la dosis recomendada de acetaminofén es de máximo 60 mg/Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma. No administrar la dosis recomendada por más de cinco (5) días consecutivos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico. Contiene sacarina sódica.

En cuanto a la dosificación, la Sala informa que reviso el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., en cuanto a los intervalos de dosificación apropiados para este principio activo, particularmente en la población pediátrica y la necesidad de no administrar dosis subterapéuticas, por lo que aclara:

El concepto mencionado especifica el esquema posológico para niños así: **“la dosis no debe superar los 40 mg /Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma”**. Sin embargo, teniendo en cuenta que existe la posibilidad en que el niño pueda requerir una dosis cada 4 horas, la Sala considera que **la dosis total por día puede ser hasta los 60 mg/Kg, sin superar la misma**. Así mismo, la Sala ratifica que la dosis por toma no debe superar los 10 mg

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala considera que debe ajustar la dosificación propuesta con el fin de evitar dosis subterapéuticas, y reenviar la información para prescribir con estas modificaciones.

3.1.9.11. MENVEO®

Expediente : 20018959
Radicado : 2014140274
Fecha : 2014/10/28
Interesado : Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Siena, Italia
Fabricante : Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Siena, Italia

Composición:

Una dosis (0.5 mL de vacuna reconstituida) contiene: Oligosacárido meningocócico grupo A 10 µg. Conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 16.7 a 33.3 µg, Oligosacárido meningocócico grupo C 5 µg Conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 7.1 a 12.5 µg, Oligosacárido meningocócico grupo W-135 5 µg, Conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 3.3 a 8.3 µg, Oligosacárido meningocócico grupo Y 5 µg Conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 5.6 a 10.0 µg

Forma farmacéutica: Polvo y solvente para solución inyectable

Indicaciones: Menveo® está indicado en la inmunización activa de niños (desde los 2 meses de edad), adolescentes y adultos, para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por los grupos A, C, W-135 E y de la *Neisseria meningitidis*. El uso de esta vacuna debe realizarse conforme con las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico (CRM197) o una reacción potencialmente mortal después de la administración previa de una vacuna con componentes similares.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión Septiembre 2014

Nueva Dosificación:

Niños de 2 a 23 meses de edad:

En lactantes que inician la vacunación de 2 a 6 meses de edad. Menveo debe ser administrado en tres dosis, cada una de 0.5 ml, con un intervalo de al menos 2 meses; la cuarta dosis debe ser administrada durante el segundo año de vida (a los 12-16 meses).

En niños no vacunados de 7 a 23 meses de edad, Menveo debe ser administrado en dos dosis, cada una como dosis única de 0,5 ml, debiendo ser administrada la segunda dosis en el segundo año de vida y al menos dos meses después de la primera dosis.

Niños (desde los 2 años de edad), adolescentes y adultos:

Menveo debe ser administrado como dosis única (0,5 ml).

Para niños entre 2 y 5 años de edad con elevado riesgo continuo de enfermedad meningocócica se puede administrar una segunda dosis 2 meses después de la primera dosis.

No existen datos para individuos mayores de 65 años de edad.

Existen datos limitados en individuos de edades entre 56-65 años.

Dosis de refuerzo:

Menveo puede administrarse como una dosis de refuerzo a sujetos que previamente recibieron vacunación primaria con Menveo, otra vacuna meningocócica conjugada o vacuna meningocócica de polisacáridos no conjugada. La necesidad y momento para

una dosis de refuerzo en sujetos vacunados previamente con Menveo deben definirse de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

Nuevas Advertencias:

Antes de la inyección de cualquier vacuna, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de reacciones alérgicas o de cualquier otro tipo, incluyendo historia clínica detallada y estado de salud actual. Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible de inmediato el tratamiento y supervisión médica apropiada en el raro caso de presentarse un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Es importante que se encuentren disponibles los procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Menveo no se debe administrar por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

Menveo no protegerá contra enfermedades causadas por algún otro serogrupo de N. meningitidis no incluido en la vacuna.

Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

No mezcle Menveo o cualquiera de sus componentes con cualquier otra vacuna o diluyente en la misma jeringa o vial.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión Septiembre 2014

Nueva Dosificación:

Niños de 2 a 23 meses de edad:

En lactantes que inician la vacunación de 2 a 6 meses de edad. Menveo debe ser administrado en tres dosis, cada una de 0.5 ml, con un intervalo de al menos 2

meses; la cuarta dosis debe ser administrada durante el segundo año de vida (a los 12-16 meses).

En niños no vacunados de 7 a 23 meses de edad, Menveo debe ser administrado en dos dosis, cada una como dosis única de 0,5 ml, debiendo ser administrada la segunda dosis en el segundo año de vida y al menos dos meses después de la primera dosis.

Niños (desde los 2 años de edad), adolescentes y adultos:

Menveo debe ser administrado como dosis única (0,5 ml).

Para niños entre 2 y 5 años de edad con elevado riesgo continuo de enfermedad meningocócica se puede administrar una segunda dosis 2 meses después de la primera dosis.

No existen datos para individuos mayores de 65 años de edad.

Existen datos limitados en individuos de edades entre 56-65 años.

Dosis de refuerzo:

Menveo puede administrarse como una dosis de refuerzo a sujetos que previamente recibieron vacunación primaria con Menveo, otra vacuna meningocócica conjugada o vacuna meningocócica de polisacáridos no conjugada. La necesidad y momento para una dosis de refuerzo en sujetos vacunados previamente con Menveo deben definirse de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

Nuevas Advertencias:

Antes de la inyección de cualquier vacuna, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de reacciones alérgicas o de cualquier otro tipo, incluyendo historia clínica detallada y estado de salud actual. Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible de inmediato el tratamiento y supervisión médica apropiada en el raro caso de presentarse un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Es importante que se encuentren disponibles los procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Menveo no se debe administrar por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

Menveo no protegerá contra enfermedades causadas por algún otro serogrupo de N. meningitidis no incluido en la vacuna.

Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

No mezcle Menveo o cualquiera de sus componentes con cualquier otra vacuna o diluyente en la misma jeringa o vial.

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. RIVAPAR

Expediente : 20084856
Radicado : 2014144964
Fecha : 2014/11/07
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A
Fabricante : SK Chemicals Co., Ltd. Life Science Business

Composición:

Cada parche contiene:

Rivastigmina base 9 mg (Rivastigmina 4,6 mg/24 h Parche)
Rivastigmina base 18 mg (Rivastigmina 9,5 mg / 24 h parche)

Forma farmacéutica: Sistema de liberación transdérmica - parches

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con: Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer. Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, a otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia. Precaución cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad del seno o arritmias cardíacas severas.

Precauciones y Advertencias:

Acta No. 02 de 2015

Página 414 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda, ánimo vigilante.

Si ha tenido reacciones alérgicas a medicamentos similares.

Si ha tenido reacciones en la piel, extendidas más allá del área de aplicación del parche, si ha tenido una reacción local intensa (tales como ampollas, aumento de la inflamación de la piel, hinchazón) y si estas no mejoraron dentro de las 48 horas luego de la remoción del parche transdérmico.

Hable con su médico o farmacéutico antes de usar Rivastigmina:

- Si tiene o ha tenido latidos irregulares del corazón.
- Si tiene o ha tenido úlceras gástricas activas.
- Si tiene o ha tenido dificultades para orinar.
- Si tiene o ha tenido convulsiones.
- Si tiene o ha tenido asma, enfermedades respiratorias severas.
- Si sufre de temblor.
- Si tiene bajo peso.
- Si tiene reacciones gastrointestinales tales como náuseas, vómito y/o diarrea severa, anorexia/disminución del apetito o si está deshidratado.
- Si ha tenido problemas de hígado.

Si ha tenido alguna de éstas situaciones su médico debe realizarle mayor seguimiento mientras usa este tratamiento.

Si no se ha aplicado ningún parche por varios días, consulte con su médico antes de aplicarse un nuevo parche.

No se recomienda el uso de Rivastigmina en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad).

Uso simultáneo con otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o recientemente ha tomado algún otro medicamento, incluyendo aquellos de venta libre.

La Rivastigmina puede interactuar con otros medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para tratar espasmos abdominales, Parkinson, náuseas, vómito o prevenir el mareo).

Si debe someterse a una cirugía mientras está usando Rivastigmina parches transdérmicos, informe a su médico acerca del uso éste medicamento, debido a que pueden aumentarse los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia

Reacciones adversas: Como todos los medicamentos, éste producto puede causar efectos adversos, aunque éstos no se presenten en todas las personas. Los efectos adversos pueden ser más frecuentes al comienzo del uso del medicamento o cuando se aumenta la dosis. Usualmente, los efectos adversos desaparecen lentamente en la medida que el cuerpo se acostumbra al medicamento.

Las frecuencias están definidas como:

Muy frecuentes (afecta más de 1 paciente de cada 10).

Frecuentes (afecta 1 de cada 10 pacientes)

Poco frecuentes (afecta entre 1 y 10 pacientes de cada 1.000)

Raras (afecta entre 1 y 10 pacientes de cada 10.000)

Muy raras (afectan menos de 1 paciente de cada 10.000)

Desconocidas (no pueden ser estimadas con los datos disponibles)

Retire el parche transdérmico e informe inmediatamente a su médico, si presenta alguno de los siguientes efectos secundarios, los cuales pueden ser graves:

Poco frecuentes:

- Problemas con el ritmo cardíaco tal como bradicardia (ritmo cardíaco lento).
- Ver cosas que no hay realmente (alucinaciones)
- Úlcera gástrica.

Muy raras

- Rigidez de brazos o piernas.
- Temblor en las manos.

Efectos secundarios que pueden presentarse al inicio del tratamiento con Rivastigmina Parches transdérmicos.

- Reacciones alérgicas en el sitio de aplicación del parche, tales como ampollas o piel inflamada.
- Empeoramiento de los síntomas de enfermedad de Parkinson, tales como temblor, rigidez y dificultad de movimiento.
- Signos de inflamación del páncreas, incluyendo dolor agudo en la zona abdominal superior, frecuentemente con náuseas y vómito.
- Latidos cardíacos rápidos o irregulares.

Acta No. 02 de 2015

Página 416 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Presión arterial alta.
- Convulsiones.
- Desmayos.
- Deshidratación.
- Trastornos del hígado (piel amarilla, color amarillento en la parte blanca de los ojos, oscurecimiento anormal de la orina o náuseas inexplicadas, vómitos, cansancio y pérdida del apetito).
- Cambios en las pruebas de funcionamiento del hígado.
- Agresividad e inquietud.

Retire el parche transdérmico e informe inmediatamente a su médico, si presenta alguno de los anteriores efectos secundarios.

Otros efectos secundarios con capsulas o soluciones orales de Rivastigmina que también se pueden presentar con parches transdérmicos:

Muy frecuentes:

- Sensación de mareo.

Frecuentes:

- Salivación.
- Pérdida de apetito.
- Inquietud.
- Agitación o somnolencia.
- Malestar.
- Temblores o confusión.
- Sudoración.

Poco frecuentes:

- Rítmico cardíaco irregular.
- Dificultad para conciliar el sueño.
- Caídas accidentales.

Raras:

- Convulsiones.
- Úlcera intestinal.
- Dolor torácico (probablemente causado por espasmo coronario)

Acta No. 02 de 2015

Página 417 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Muy raras:

- Presión arterial alta.
- Inflamación del páncreas – los signos pueden incluir dolor agudo en la zona abdominal superior, generalmente con náuseas y vómito.
- Sangrado intestinal, presentado como sangre en heces o vómito.
- Ver cosas que no hay realmente (alucinaciones)
- Algunas personas gravemente enfermas presentan desgarros en el esófago.

Si se presenta alguno de estos efectos secundarios u otros no mencionados en el listado anterior por favor informe a su médico o farmacéutico

Interacciones: La Rivastigmina puede interactuar con otros medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para tratar espasmos abdominales, Parkinson, náuseas, vómito o prevenir el mareo).

Si debe someterse a una cirugía mientras está usando Rivastigmina parches transdérmicos, informe a su médico acerca del uso éste medicamento, debido a que pueden aumentarse los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia.

Uso de Rivastigmina con alimentos y bebidas:
Los alimentos y las bebidas no afectan el uso de Rivastigmina parches transdérmicos porque éste fármaco en esta forma farmacéutica ingresa al torrente sanguíneo a través de la piel.

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar un parche cada 24 horas. Mayores de 18 años

Vía de Administración: Transdérmica

Condición de Venta: Venta con fórmula médica
Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1.

Acta No. 02 de 2015

Página 418 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

Composición:

Cada parche contiene:

Rivastigmina base 9 mg (Rivastigmina 4,6 mg/24 h Parche)

Rivastigmina base 18 mg (Rivastigmina 9,5 mg / 24 h parche)

Forma farmacéutica: Sistema de liberación transdérmica - parches

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con: Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer. Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, a otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia. Precaución cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad del seno o arritmias cardíacas severas.

Precauciones y Advertencias:

Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda, ánimo vigilante.

Si ha tenido reacciones alérgicas a medicamentos similares.

Si ha tenido reacciones en la piel, extendidas más allá del área de aplicación del parche, si ha tenido una reacción local intensa (tales como ampollas, aumento de la inflamación de la piel, hinchazón) y si estas no mejoraron dentro de las 48 horas luego de la remoción del parche transdérmico.

Hable con su médico o farmacéutico antes de usar Rivastigmina:

- Si tiene o ha tenido latidos irregulares del corazón.
- Si tiene o ha tenido úlceras gástricas activas.
- Si tiene o ha tenido dificultades para orinar.
- Si tiene o ha tenido convulsiones.
- Si tiene o ha tenido asma, enfermedades respiratorias severas.

Acta No. 02 de 2015

Página 419 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Si sufre de temblor.
- Si tiene bajo peso.
- Si tiene reacciones gastrointestinales tales como náuseas, vómito y/o diarrea severa, anorexia/disminución del apetito o si está deshidratado.
- Si ha tenido problemas de hígado.

Si ha tenido alguna de éstas situaciones su médico debe realizarle mayor seguimiento mientras usa este tratamiento.

Si no se ha aplicado ningún parche por varios días, consulte con su médico antes de aplicarse un nuevo parche.

No se recomienda el uso de Rivastigmina en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad).

Uso simultáneo con otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o recientemente ha tomado algún otro medicamento, incluyendo aquellos de venta libre.

La Rivastigmina puede interactuar con otros medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para tratar espasmos abdominales, Parkinson, náuseas, vómito o prevenir el mareo).

Si debe someterse a una cirugía mientras está usando Rivastigmina parches transdérmicos, informe a su médico acerca del uso éste medicamento, debido a que pueden aumentarse los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia

Reacciones adversas: Como todos los medicamentos, éste producto puede causar efectos adversos, aunque éstos no se presenten en todas las personas. Los efectos adversos pueden ser más frecuentes al comienzo del uso del medicamento o cuando se aumenta la dosis. Usualmente, los efectos adversos desaparecen lentamente en la medida que el cuerpo se acostumbra al medicamento.

Las frecuencias están definidas como:

Muy frecuentes (afecta más de 1 paciente de cada 10).

Frecuentes (afecta 1 de cada 10 pacientes)

Poco frecuentes (afecta entre 1 y 10 pacientes de cada 1.000)

Acta No. 02 de 2015

Página 420 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Raras (afecta entre 1 y 10 pacientes de cada 10.000)

Muy raras (afectan menos de 1 paciente de cada 10.000)

Desconocidas (no pueden ser estimadas con los datos disponibles)

Retire el parche transdérmico e informe inmediatamente a su médico, si presenta alguno de los siguientes efectos secundarios, los cuales pueden ser graves:

Poco frecuentes:

- Problemas con el ritmo cardíaco tal como bradicardia (ritmo cardíaco lento).
- Ver cosas que no hay realmente (alucinaciones)
- Úlcera gástrica.

Muy raras

- Rigidez de brazos o piernas.
- Temblor en las manos.

Efectos secundarios que pueden presentarse al inicio del tratamiento con Rivastigmina Parches transdérmicos.

- Reacciones alérgicas en el sitio de aplicación del parche, tales como ampollas o piel inflamada.
- Empeoramiento de los síntomas de enfermedad de Parkinson, tales como temblor, rigidez y dificultad de movimiento.
- Signos de inflamación del páncreas, incluyendo dolor agudo en la zona abdominal superior, frecuentemente con náuseas y vómito.
- Latidos cardíacos rápidos o irregulares.
- Presión arterial alta.
- Convulsiones.
- Desmayos.
- Deshidratación.
- Trastornos del hígado (piel amarilla, color amarillento en la parte blanca de los ojos, oscurecimiento anormal de la orina o náuseas inexplicadas, vómitos, cansancio y pérdida del apetito).
- Cambios en las pruebas de funcionamiento del hígado.
- Agresividad e inquietud.

Retire el parche transdérmico e informe inmediatamente a su médico, si presenta alguno de los anteriores efectos secundarios.

Acta No. 02 de 2015

Página 421 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Otros efectos secundarios con capsulas o soluciones orales de Rivastigmina que también se pueden presentar con parches transdérmicos:

Muy frecuentes:

- Sensación de mareo.

Frecuentes:

- Salivación.
- Pérdida de apetito.
- Inquietud.
- Agitación o somnolencia.
- Malestar.
- Temblores o confusión.
- Sudoración.

Poco frecuentes:

- Ritmo cardíaco irregular.
- Dificultad para conciliar el sueño.
- Caídas accidentales.

Raras:

- Convulsiones.
- Úlcera intestinal.
- Dolor torácico (probablemente causado por espasmo coronario)

Muy raras:

- Presión arterial alta.
- Inflamación del páncreas – los signos pueden incluir dolor agudo en la zona abdominal superior, generalmente con náuseas y vómito.
- Sangrado intestinal, presentado como sangre en heces o vómito.
- Ver cosas que no hay realmente (alucinaciones)
- Algunas personas gravemente enfermas presentan desgarros en el esófago.

Si se presenta alguno de estos efectos secundarios u otros no mencionados en el listado anterior por favor informe a su médico o farmacéutico

Interacciones: La Rivastigmina puede interactuar con otros medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para tratar espasmos abdominales, Parkinson, náuseas, vómito o prevenir el mareo).

Si debe someterse a una cirugía mientras está usando Rivastigmina parches transdérmicos, informe a su médico acerca del uso éste medicamento, debido a que pueden aumentarse los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia.

Uso de Rivastigmina con alimentos y bebidas:

Los alimentos y las bebidas no afectan el uso de Rivastigmina parches transdérmicos porque éste fármaco en esta forma farmacéutica ingresa al torrente sanguíneo a través de la piel.

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar un parche cada 24 horas. Mayores de 18 años

Vía de Administración: Transdérmica

Condición de Venta: Venta con fórmula médica
Uso Institucional

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 1, para el producto de la referencia.

3.2.2. RETROVIR® JARABE

Expediente : 1984997
Radicado : 2014140644
Fecha : 2014/10/29
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.
Fabricante : Glaxosmithkline INC

Composición: Cada 100 mL de jarabe contiene zidovudina 1g

Forma farmacéutica: Jarabe

Acta No. 02 de 2015

Página 423 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de pacientes con SIDA o CAS

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la zidovudina. Todo paciente debe tener el diagnóstico de sida ó cas confirmado por laboratorio. Para uso exclusivo de especialista.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de estudio de evaluación de la Biodisponibilidad de Retrovir Jarabe a Retrovir Cápsula y Retrovir Solución Inyectable en pacientes infectados con VIH como parte del proceso de renovación de Retrovir Jarabe incluyendo un cambio en la formulación del mismo.

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

3.2.2. SALDEP®

Expediente : 20084301
Radicado : 2014140060
Fecha : 2014/10/28
Interesado : Novamed S.A
Fabricante : C.I. Farmacapsulas S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene desvenlafaxina succinato monohidrato 76 mg, equivalente a desvenlafaxina 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, el clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes de la formulación del producto. 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 IMAO. Antes de comenzar con un IMAO se debe esperar al menos 7

Acta No. 02 de 2015

Página 424 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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 ancianos, en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos-perfiles comparativos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta la forma farmacéutica del producto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios farmacocinéticos in vivo comparativos con el innovador. Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar los resultados de la prueba de liberación abrupta.

Por último, la Sala recuerda allegar la validación de la metodología analítica, indicando el tamaño de lote del cual se tomaron las muestras para el ensayo y los datos de potencia.

3.2.3. OD-TAM 0.4

Expediente : 20084120
Radicado : 2014137836
Fecha : 2014/10/23
Interesado : Aurobindo Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Aurobindo Pharma Limited

Composición: Cada cápsula de liberación prolongada contiene hidrocloreto de tamsulosina 0.4 mg

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la tamsulosina o a alguno de los componentes del producto. Historia de Hipotensión ortostática, insuficiencia hepática grave.

Antes de iniciar el tratamiento el paciente debe ser sometido a examen médico a fin de excluir la presencia de otras patologías que puedan originar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Antes del tratamiento y posteriormente a intervalos

Acta No. 02 de 2015

Página 425 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

regulares debe procederse a la exploración por tacto rectal y en caso de necesidad a determinación del antígeno específico de la próstata

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar el Estudio de Bioequivalencia de Tamsulosina capsulas de liberación prolongada *In vivo* – *In vitro* con respecto a un producto de referencia. Adicionalmente solicita aprobación de inserto radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar el valor de F2 de 30.15, respecto al perfil de disolución en la solución 0.1 N

3.2.4. LEFLUNEX

Expediente : 20085244
Radicado : 2014149051
Fecha : 2014/11/14
Interesado : Laboratorios Legrand
Fabricante : Pharmathen

Composición: Cada tableta recubierta contiene leflunomide 100 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos. Tratamiento de artritis psoriásica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la leflunomida o a cualquiera de los componentes del producto. En embarazo (puede causar daños en el feto cuando se administra a la mujer gestante), lactancia y menores de 18 años.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos (estudio clínico) para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el estudio presentado es de hace 9 años, la Sala Especializada de Medicamentos y

Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe garantizar que no se han cambiado las condiciones en la fabricación del producto y que la formulación es la misma que se pretende comercializar.

3.2.5. TONAVIR®

Expediente : 20070469
Radicado : 2013142464
Fecha : 2014/11/20
Interesado : Hetero Labs Limited.

Composición: Cada tableta recubierta contiene ritonavir (Premix amorfo) 133.33 mg equivalente a ritonovir 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de pacientes infectados con VIH cuando la terapia está justificada y basada en la evidencia clínica y/o inmunológica de progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones: En pacientes con conocida hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los excipientes de la fórmula. Embarazo, lactancia y daño hepático.

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 un estudio presentado por el interesado: Estudio aleatorio abierto, de dos tratamientos de dos periodos , dos secuencias de dosis única, cruzado del estudio de ritonavir 100 mg comprimidos de HeteroLabs Limited -Unit III Block A & B INDIA y Norvir® (ritonavir) 100 mg tabletas de Abbott Laboratories USA en sujetos adultos sanos, lo anterior como respuesta al requerimiento en el sentido de aclarar en especificaciones del producto terminado en liberación del producto el test Disolución indica (Ph Eur 2.9.3, 2.2.229 + Ensayos Propios) con 2 parámetros de disolución. No menos de 70%(Q) de la cantidad etiquetada de ritonavir es disuelta en 90 minutos y No menos de 80%(Q) de la cantidad etiquetada de ritonavir es disuelta en 150 minutos, mientras que USP 36 para tableta de ritonavir en prueba de desempeño(test de disolución) se describe el medio de Polyoxietileno 10 Laurileter (POE 10 LE), volumen 900 mL, aparato paletas, 75 r.p.m. 37°C+/-2°C y (Q) 75% de la cantidad etiquetada disuelta en 120 minutos.

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 con el fin de continuar con el trámite de Registro Sanitario.

3.2.6. INDIVIR®

Expediente : 20071510

Radicado : 2013150744

Fecha : 2014/11/20

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

Composición: Cada tableta contiene 2.5 mg de letrozol

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Adyuvante en el tratamiento de mujeres post menopáusicas con receptores positivos de cáncer temprano de seno.

Coadyuvante prolongado en el tratamiento hormono-dependiente de cáncer temprano de seno en mujeres post menopáusicas que han recibido terapia estándar previa con tamoxifeno por 5 años.

Tratamiento de primera línea en mujeres post menopáusicas en tratamiento hormono-dependiente de cáncer de seno avanzado.

Tratamiento en cáncer de seno avanzado en mujeres con desvío de estado menopáusico o artificialmente inducido después de progresión de la enfermedad o recaída que han sido previamente tratadas con terapia anti-estrógenos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes. Estado endocrino premenopáusico. Embarazo. Lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los estudios perfiles de disolución allegados entre las tabletas Letrozol 2,5 mg desarrollado y manufacturado por Laboratorios Chalver de Colombia S.A. y el producto innovador registrado como Femara 2,5 mg manufacturado por Novartis Pharma Stein AG., con el fin de demostrar con base en los factores de similaridad de los perfiles de disolución que el producto Letrozol 2,5 mg tableta recubierta de laboratorios Chalver de Colombia S.A es intercambiable con el

producto innovador y es posible realizar una extrapolación a la biodisponibilidad en vivo del competidor.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los perfiles a disolución a los pHs de 4.5 y 6.8.

Por último, la Sala recuerda allegar la validación de la metodología analítica, indicando el tamaño de lote del cual se tomaron las muestras para el ensayo y los datos de potencia.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. OCTOSTIM SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19917457
Radicado : 2014138342
Fecha : 2014/10/24
Interesado : Rechon Life Science AB

Composición: Cada 1mL contiene desmopressina acetato 15 µg equivalente a 13.5 µg de desmopresina base

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Control terapéutico del sangrado y profilaxis del sangrado en intervenciones quirúrgicas menores, en pacientes con ligera hemofilia o enfermedad de Von Willebrand

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. No debe utilizarse en pacientes con enfermedad de Von Willebrand tipo II. Adminístrese con precaución en pacientes con asma, epilepsia, migraña, insuficiencia cardíaca.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias

Acta No. 02 de 2015

Página 429 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Inserto versión I364-01
- Información para prescribir versión CCDS Octubre2003 Rev.2

Nuevas Indicaciones:

Acortamiento o normalización de los tiempos prolongados de sangrado con anterioridad a una terapéutica invasiva o una operación diagnóstica, o para el control terapéutico del sangrado en pacientes con tiempo prolongado de sangrado como consecuencia de una disfunción trombocitaria congénita o inducida por drogas, uremia, cirrosis hepática, o en pacientes con tiempo prolongado de sangrado de etiología desconocida.

Para el control terapéutico del sangrado y la profilaxis del sangrado en conexión con procedimientos quirúrgicos menores en pacientes con hemofilia A leve y enfermedad de Von Willebrand que respondan positivamente a la dosis de prueba. Incluso formas moderadas de la enfermedad pueden ser tratadas.

Nuevas Contraindicaciones:

- Polidipsia habitual o psicogénica (resultante en una producción de orina que exceda los 40 mL/Kg/24 horas).
- Historia de angina inestable y/o insuficiencia cardiaca o que se sospeche, así como cualquier otra condición que requiera del tratamiento con diuréticos.
- Hiponatremia conocida
- Enfermedad de Von Willebrand tipo IIB.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el interesado no allega información que sustente las nuevas indicaciones, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos que justifiquen cada uno de los nuevos usos propuestos.

3.3.2. VIMPAT® SOLUCION PARA INFUSION 200 mg/20 mL

Expediente : 20010106
Radicado : 2014135193
Fecha : 2014/10/20
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada vial con 20 mL de solución inyectable contiene lacosamida 200 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo aurículoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

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

- Modificación de Indicaciones
- Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)
- Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)

Nuevas Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el interesado no aporta evidencia suficiente para sustentar la indicación propuesta como monoterapia por cuanto el tiempo de seguimiento del estudio presentado es corto (10 semanas) para una patología que requiere de terapia crónica, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar más estudios clínicos con mayor tiempo de seguimiento que permitan evaluar la eficacia y seguridad del producto en la indicación propuesta.

**3.3.3. VIMPAT TABLETAS 50 mg
VIMPAT TABLETAS 200 mg
VIMPAT TABLETAS 150 mg
VIMPAT TABLETAS 100 mg**

Acta No. 02 de 2015

Página 431 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20010102/20010105/20010104/20010103
Radicado : 2014135184/2014135189/2014135188/2014135186
Fecha : 2014/10/20
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición:

Cada tableta contiene 50 mg de lacosamida
Cada tableta contiene 200 mg de lacosamida
Cada tableta contiene 150 mg de lacosamida
Cada tableta contiene 100 mg de lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuets, a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo aurículoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

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

-Modificación de Indicaciones

Nuevas Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

-Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)

-Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)

Acta No. 02 de 2015

Página 432 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el interesado no aporta evidencia suficiente para sustentar la indicación propuesta como monoterapia por cuanto el tiempo de seguimiento del estudio presentado es corto (10 semanas) para una patología que requiere de terapia crónica, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar más estudios clínicos con mayor tiempo de seguimiento que permitan evaluar la eficacia y seguridad del producto en la indicación propuesta.

3.3.4. VIMPAT® 10 mg/mL SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20036706
Radicado : 2014135178
Fecha : 2014/10/20
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada 100 mL contiene lacosamida 1000 mg

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Lacosamida esta indicada como una terapia adyuvante para el tratamiento de crisis convulsivantes de aparición parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años o mayores. La solución para infusión de lacosamida es una alternativa para los pacientes cuando la administración oral no es viable temporalmente.

Contraindicaciones: Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo AV).

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

- Modificación de Indicaciones
- Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)
- Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)
- Modificación de Indicaciones:

Acta No. 02 de 2015

Página 433 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Vimpat® está indicado como

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el interesado no aporta evidencia suficiente para sustentar la indicación propuesta como monoterapia por cuanto el tiempo de seguimiento del estudio presentado es corto (10 semanas) para una patología que requiere de terapia crónica, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar más estudios clínicos con mayor tiempo de seguimiento que permitan evaluar la eficacia y seguridad del producto en la indicación propuesta.

3.3.5. FLONORM SUSPENSIÓN

Expediente : 229979
Radicado : 2014136900
Fecha : 2014/10/22
Interesado : Zambon Colombia S.A.

Composición: Cada 40,63 g de polvo para reconstituir a 100 mL de suspensión contiene rifaximina 2 g

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones: Infecciones intestinales agudas y crónicas por bacterias gram (+) gram (-) sensibles a la rifaximina. Profilaxia pre y post quirúrgica de infección durante cirugía del tracto gastrointestinal coadyuvante en el tratamiento de hiperamonemia (encefalopatía hepática)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la rifamixina. Casos de obstrucción intestinal con posible lesión ulcerosa intestinal (parcial o severa). En caso de embarazo y durante la primera infancia el producto deberá ser administrado solo en caso de extrema necesidad y bajo estrecha supervisión médica. Durante tratamientos prolongados a altas dosis y cuando existan lesiones de la mucosa intestinal, una pequeña parte del

producto puede ser absorbida (1%) produciendo coloración roja de la orina mientras se hace la eliminación total 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 (Ampliación)
- Información para el prescribir versión 6 del 18 de junio de 2014

Nuevas Indicaciones (Ampliación):

- Infecciones intestinales causadas por bacterias susceptibles a rifaximina, tales como la diarrea del viajero causada por cepas no invasivas de *Escherichia coli*. No se debe usar rifaximina en pacientes con diarrea complicada con fiebre o sangre en heces.
- Enfermedad diverticular del colon sintomática, no complicada aguda.
- Diarrea causada por crecimiento excesivo de microflora endógena normal en el intestino.
- Colitis pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile* resistente a vancomicina.
- Profilaxis pre y posoperatoria de complicaciones infecciosas en cirugía del tracto gastrointestinal.
- Disminución de hiperamonemia en encefalopatía hepática.
- Síndrome del intestino irritable con crecimiento bacteriano excesivo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no hay suficiente evidencia clínica para demostrar su verdadera utilidad en las indicaciones “Síndrome del intestino irritable con crecimiento bacteriano excesivo”, “Enfermedad diverticular del colon sintomática no complicada aguda.” y “Tratamiento y prevención de la recurrencia de colitis pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile*”, por lo tanto deberá allegar información clínica que las soporte.

Acta No. 02 de 2015

Página 435 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En cuanto a las otras indicaciones propuestas, la Sala considera que corresponden a usos, que de acuerdo con el criterio médico, pueden estar incluidos en lo aprobado en el Registro Sanitario, por lo que no justificaría la ampliación

3.3.6. ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE 2000UI/mL

Expediente : 20047839
Radicado : 2013046622/2014081720
Fecha : 2014/11/14
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada vial contiene 2000 UI de eritropoyetina humana recombinante tipo alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Regulador hormonal de células rojas en la sangre. La eritropoyetina producida por tecnología de DNA recombinante, corrige la anemia asociada con estados finales de enfermedad renal en pacientes con hemodiálisis. En anemias de disturbios crónicos como artritis reumatoidea y enfermedades neoplásicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución en pacientes hipertensos, con isquemia vascular y en pacientes con antecedentes convulsivos. Manejo de 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 conceptuar sobre la respuesta al Auto No. 2014002416 generado por concepto emitido mediante Acta No. 40 del 13, 14 y 15 de Agosto de 2013, numeral 3.3.2. Para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Modificación Indicaciones:
-Inserto

Nuevas Indicaciones:

Acta No. 02 de 2015

Página 436 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Regulador hormonal de células rojas en la sangre. La eritropoyetina producida por tecnología de DNA recombinante, corrige la anemia asociada con estados finales de enfermedad renal en pacientes con hemodiálisis. En anemias de disturbios crónicos como artritis reumatoidea y enfermedades neoplásicas.
- Tratamiento de la anemia en el recién nacido

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que ya se dio respuesta a su solicitud mediante Acta No. 18 de 2014, numeral 3.3.5., en donde se especificó que las indicaciones deben quedar así:

- Regulador hormonal de células rojas en la sangre. La eritropoyetina producida por tecnología de DNA recombinante, corrige la anemia asociada con estados finales de enfermedad renal en pacientes con hemodiálisis. En anemias de disturbios crónicos como artritis reumatoidea y enfermedades neoplásicas.
- Tratamiento de la anemia en el recién nacido prematuro con peso entre 750 - 1500 g y edad gestacional menor 34 semanas

3.3.7. CIANOCOBALAMINA 0.1 mg/mL

Expediente : 19942782

Radicado : 2014011393

Fecha : 2014/10/31

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

Composición: Cada ampolla por 1mL contiene 0,1 mg de cianocobalamina.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anemia perniciosa con o sin complicaciones neurológicas

Contraindicaciones: Solo debe administrarse cuando se tenga un diagnóstico seguro, debido a la posibilidad de enmascarar los síntomas de degeneración aguda de la médula espinal

Acta No. 02 de 2015

Página 437 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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 las indicaciones, contraindicaciones y advertencias para el producto de referencia:

Indicaciones: Anemia perniciosa con o sin complicaciones neurológicas

Contraindicaciones y Advertencias: Solo debe administrarse cuando se tenga un diagnóstico seguro, debido a la posibilidad de enmascarar los síntomas de degeneración aguda de la medula espinal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información farmacológica para el producto de la referencia es:

Indicaciones: Anemia perniciosa con o sin complicaciones neurológicas. Deficiencia de vitamina B12

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de los componentes de la formulación.

Advertencias: Solo debe administrarse cuando se tenga un diagnóstico seguro, debido a la posibilidad de enmascarar los síntomas de degeneración aguda de la medula espinal.

3.3.8. DIADED 2 TABLETAS

Expediente : 20014912
Radicado : 2014029663

Composición: Cada tableta contiene levonorgestrel micronizado 0,75 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anovulatorio

Contraindicaciones: Antecedentes de episodios tromboembólicos arteriales o venosos o de un accidente cerebrovascular, enfermedades cardíacas, antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales, diabetes mellitus con compromiso vascular,

Acta No. 02 de 2015

Página 438 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante, carcinoma mamario conocido o sospechado, neoplasias conocidas o sospechadas influidas por esteroides sexuales, hemorragia vaginal sin diagnosticar, embarazo conocido o sospechado, enfermedad hepática severa, insuficiencia renal severa o aguda, presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos), antecedentes de ictericia idiopática del embarazo, síndrome de dubin-jhonson, trastorno del metabolismo de las grasas, antecedentes del herpes del embarazo, otosclerosis con empeoramiento durante el embarazo, hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

El grupo de Apoyo se las Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita conceptuar sobre la actualización de indicaciones, contraindicaciones y advertencias allegadas por el interesado.

Indicaciones : Anticonceptivo de emergencia que puede evitar el embarazo siempre que sea utilizado dentro de las 72 horas después del coito sin protección. anticonceptivo de emergencia para casos tales como : violación sexual, cuando no se ha utilizado anticoncepción, cuando ha habido un anticonceptivo o se ha utilizado mal , por ejemplo como ruptura del condon, resbalamiento o mal uso del mismo, desplazamiento, ruptura o rasgadura del diafragma, falla del coitus interruptus, cálculo errado del método del ritmo, abdtinecia periodica , expulsión del DIU.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, descontando la existencia de embarazo, su utilización no tiene otras contraindicaciones médicas absolutas. Hemorragias genitales sin diagnosticar, enfermedades hepáticas y biliares, ictericia gestacional en los antecedentes, en caso de cáncer de mamás, de ovarios o de útero, su utilización debe decidirse teniendo en cuenta las ventajas y los riesgos (embarazo no deseado, aborto).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información farmacológica para el producto de la referencia es:

Indicaciones: Anticonceptivo de emergencia que puede evitar el embarazo siempre que sea utilizado dentro de las 72 horas después del coito sin protección. anticonceptivo de emergencia para casos tales como : violación sexual, cuando no se ha utilizado anticoncepción, cuando ha habido un anticonceptivo o se ha utilizado mal , por ejemplo como ruptura del condón, resbalamiento o mal uso del mismo, desplazamiento, ruptura o rasgadura del diafragma, falla del coitus interruptus, cálculo errado del método del ritmo, abstinencia periódica , expulsión del DIU.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, descontando la existencia de embarazo, su utilización no tiene otras contraindicaciones médicas absolutas.

Advertencias: Hemorragias genitales sin diagnosticar, enfermedades hepáticas y biliares, ictericia gestacional en los antecedentes, en caso de cáncer de mamas, de ovarios o de útero, su utilización debe decidirse teniendo en cuenta las ventajas y los riesgos (embarazo no deseado, aborto).

3.3.9. IRBESARTAN 150 mg TABLETAS IRBESARTAN 300 mg TABLETAS

Expediente : 19998868/19998869
Radicado : 2014150721/2014150723
Fecha : 2014/11/19
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene irbesartán 150 mg
Cada tableta contiene irbesartán 300 mg

Forma farmacéutica:

Indicaciones: Medicamento alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial. Útil como coadyuvante en la protección renal en pacientes con diabetes tipo II.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes que son hipersensibles al irbesartan o a cualquier componente de su formulación. Menores de 18 años. Embarazo y lactancia.

Acta No. 02 de 2015

Página 440 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

- Ampliación de indicaciones
- Información para prescribir versión CCDS V13 LRC 11 de Septiembre de 2014. Revisada Octubre de 2014

Nuevas Indicaciones:

Medicamento alternativo en el tratamiento de la hipertensión esencial. Puede ser utilizado sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos (P.ej.: diuréticos tiazídicos, agentes betabloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio de acción prolongada).
Útil como coadyuvante en la protección renal en pacientes con diabetes tipo II.

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:

- Ampliación de indicaciones
- Información para prescribir versión CCDS V13 LRC 11 de Septiembre de 2014. Revisada Octubre de 2014

Nuevas Indicaciones:

Medicamento alternativo en el tratamiento de la hipertensión esencial. Puede ser utilizado sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos (P.ej.: diuréticos tiazídicos, agentes betabloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio de acción prolongada).
Útil como coadyuvante en la protección renal en pacientes con diabetes tipo II.

3.3.10. ESTROGEL

Expediente : 20010099
Radicado : 2014138344
Fecha : 2014/10/24
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Acta No. 02 de 2015

Página 441 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada 100 g contiene estradiol hemihidrato equivalente a estradiol anhidro 60 mg

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Tratamiento de vaginitis atrófica y uretritis atrófica posmenopausica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, carcinoma de endometrio, endometriosis, hemorragia vaginal de origen desconocido.

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

- Ampliación de indicaciones
- Información para prescribir versión 20/08/2014
- Inserto versión I363-01

Nuevas Indicaciones:

- Terapia de Reemplazo Hormonal (Siglas en Inglés HRT) para la deficiencia de estrógeno y síntomas debidos a la deficiencia de estrógeno, especialmente los relacionados a la menopausia natural o artificial: síntomas vasomotores (oleadas de calor, sudoración nocturna) síntomas tróficos genito-uritarios (atrofia vulvo-vaginal, dispareunia, incontinencia urinaria) y síntomas psicológicos (disturbios del sueño, astenia, etc.);
- Prevención de la osteoporosis post menopausia para mujeres con alto riesgo de fracturas y que no toleran otros medicamentos aprobados para la prevención de la osteoporosis o para quienes están contraindicados estos medicamentos
- Tratamiento de vaginitis atrófica y uretritis atrófica posmenopáusica

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

3.3.11. ACIDO TRANEXAMICO 500 mg/ 5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20072679
Radicado : 2014009535

Acta No. 02 de 2015

Página 442 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/10/31

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

Composición: Cada 5 mL de solución inyectable contiene 500 mg de ácido tranexámico

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: No informa

Contraindicaciones: No informa

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto sobre las contraindicaciones, precauciones y advertencias sobre el producto Ácido Tranexámico 500 mg solución inyectable, ya que revisando aunque esta en norma farmacológica no se encuentra acta donde se recomiende información farmacológica para este tipo de producto

Se adjunta la información para el producto que reposa en el expediente, y se sugieren como indicaciones contraindicaciones y advertencias y vía de administración según lo estudiado en el expediente la siguiente:

Indicaciones: El ácido Tranexámico parenteral está indicado en pacientes con hemofilia para el tratamiento o prevención a corto plazo (de 2 a 8 días) de las hemorragias y para evitar la necesidad de transfusiones después de una extracción dental.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal, hematuria, coagulación intravascular, embarazo.

No debe administrarse a pacientes con defectos de la visión cromática. Debe administrarse previo diagnóstico de fibrosis.

Vía de Administración: intravenosa

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información farmacológica para el producto de la referencia debe ser:

Indicación: Antifibrinolítico.

Acta No. 02 de 2015

Página 443 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. No debe administrarse a pacientes con defectos de la visión cromática.

Precauciones y advertencias: Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, hematuria, coagulación intravascular y embarazo. Debe administrarse previo diagnóstico de fibrinólisis.

3.3.12. DOXCEF 200

Expediente : 20063417
Radicado : 2013067698/2014043306
Fecha : 21/06/2013
Interesado : Laboratorios Legrand S.A

Composición: Cada tableta contiene cefpodoxime proxetil 260,89 mg equivalente a cefpodoxime 200 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, solicitado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia en la contestación del auto y hicieron un escrito como consulta a Comisión revisora el cual se anexa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que las indicaciones y contraindicaciones para el producto de la referencia deben ser:

Indicaciones: Infecciones del tracto respiratorio alto, bajo, infecciones del tracto urinario incluyendo gonorrea y cistitis, infecciones de la piel y tejidos blandos, infecciones ginecológicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Cefpodoxime y a otros antibióticos del tipo cefalosporínicos y/o penicilínicos. La seguridad durante el embarazo no ha sido determinada. La seguridad y eficacia en niños menores de 6 años no ha sido establecida. Debe evitarse su uso durante el período de la lactancia.

Acta No. 02 de 2015

Página 444 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

3.3.13. FLUIMUCIL® 300 mg /3 mL INYECTABLE

Expediente : 19940454
Radicado : 2013119898
Fecha : 2014/06/05
Interesado : Zambon Colombia S.A.

Composición: Cada ampolla por 3 mL contiene 300 mg de N-acetilcisteína

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de intoxicación con acetaminofen.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria severa y a pacientes asmáticos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.3.7., con el fin de continuar con la aprobación la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas Indicaciones:

Tabletas y Granulado:

- Mucolítico
- La N-acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

Ampollas:

- Coadyuvante en la intoxicación por acetaminofén.
- La N-acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

Acta No. 02 de 2015

Página 445 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto con el fin de revisar la documentación completa.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. DURATOCIN® 100 µg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19984250
Radicado : 2014135194
Fecha : 2014/10/20
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada ampolleta por 1 mL contiene carbetocina 100 µg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Prevención de la atonía uterina después del parto de un neonato por cesárea bajo anestesia epidural o raquídea. Prevención de la atonía uterina con riesgo de hemorragia posparto luego del parto vaginal.

Contraindicaciones: No debe ser administrado por ninguna razón antes del nacimiento del infante, incluyendo inducción electiva del trabajo de parto. No debe emplearse en cesares de urgencia, pacientes con anestesia diferente a la epidural y espinal, pacientes que presenten enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión, coagulopatía, enfermedad renal, hepática o endocrina (excluyendo diabetes gestacional). Trabajo de parto o parto vaginal

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
- Inserto versión Agosto 2014
- Información para prescribir versión Agosto 2014

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

- Embarazo y lactancia antes del parto del neonato.
- Inducción del trabajo de parto.

Acta No. 02 de 2015

Página 446 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Desórdenes vasculares serios.
- Hipersensibilidad a la carbetocina o a la oxitocina.
- Debe ser administrada con precaución en presencia de epilepsia, migraña y asma.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, dado que el interesado no presenta justificación para retirar la insuficiencia renal y hepática de las contraindicaciones del producto de la referencia y que las mismas se encuentran referenciadas en la literatura internacional, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe anexar información clínica que soporte esta solicitud.

**3.4.2. TASIGNA® 150 mg CAPSULAS
TASIGNA® 200 mg CAPSULAS**

Expediente : 20025951/19988218
Radicado : 2014139597/2014139599
Fecha : 2014/10/27
Interesado : Novartis de colombia S.A

Composición:

Cada cápsula contiene nilotinib clorhidrato monohidratado 165,45 mg equivalente a nilotinib base anhidra 150 mg

Cada cápsula contiene nilotinib clorhidrato monohidratado 220,6 mg equivalente a nilotinib base anhidra 200 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Tratamiento de la fase crónica y acelerada de la leucemia mieloide crónica asociada al cromosoma filadelfia (PH POSITIVO), en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a por lo menos un tratamiento previo que incluya imatinib.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad comprobada al nilotinib o cualquiera de los excipientes.

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

Acta No. 02 de 2015

Página 447 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información Sucinta (BSS)

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- ♦ El tratamiento con Tassigna se asocia a trombocitopenia, neutrocitopenia y anemia, que generalmente son reversibles y suelen tratarse retirando temporalmente el medicamento o reduciendo la dosis. Se deben realizar hemogramas completos cada dos semanas durante los dos primeros meses y luego una vez por mes o según proceda clínicamente.
- ♦ Se procederá con cautela en los pacientes que presenten o puedan presentar prolongación del intervalo QTc (p.ej., pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia o síndrome de QT largo congénito; pacientes con cardiopatías no controladas o importantes, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa; pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT).
- ♦ Se recomienda realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Tassigna y repetirlo siempre que proceda clínicamente.
- ♦ Antes de administrar Tassigna deben corregirse la hipopotasemia y la hipomagnesemia.
- ♦ En ensayos clínicos, se han notificado casos infrecuentes (entre el 0,1 % y el 1 %) de muerte súbita en pacientes que presentaban factores de riesgo cardíaco importantes (incluidas las anomalías de la repolarización ventricular) o que padecían otras enfermedades o recibían otros medicamentos concomitantes (no en el estudio realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada). La tasa estimada de notificación espontánea de casos de muerte súbita es del 0,02 % por años-paciente.
- ♦ En un estudio realizado en pacientes con LMC Ph+ recién diagnosticada, así como en los informes publicados desde la comercialización del fármaco, se observaron acontecimientos cardiovasculares (arteriopatía periférica oclusiva, cardiopatía isquémica y acontecimientos cerebrovasculares isquémicos). En el caso de que se observen signos o síntomas agudos de acontecimientos cardiovasculares, es necesario que los pacientes busquen atención médica inmediata. Se debe evaluar el estado cardiovascular de los pacientes y se deben supervisar y tratar activamente los factores de riesgo cardiovascular durante el tratamiento con TASIGNA, siguiendo las directrices

Acta No. 02 de 2015

Página 448 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

convencionales.

- ◆ Cualquier aumento de peso rápido e inesperado deberá investigarse cuidadosamente. Si aparecen signos de retención hídrica grave durante el tratamiento con nilotinib, será preceptivo evaluar la etiología de ésta para tratar al paciente en consecuencia.
- ◆ Se recomienda la determinación de los lipidogramas antes de iniciar el tratamiento con Tasigna, con controles posteriores los meses 3 y 6 después del inicio de la terapia y, luego, al menos una vez al año durante el tratamiento a largo plazo. Si se necesita administrar un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (es decir, un hipolipemiente), consulte el apartado interacciones antes de iniciar dicho tratamiento, pues algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa son metabolizados a través del CYP3A4.
- ◆ Se recomienda evaluar las cifras de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y, luego, supervisarlas con controles durante el tratamiento. Si los resultados de las pruebas indican que es necesario instaurar un tratamiento, el médico deberá atenerse a los estándares locales de práctica clínica y a las directrices terapéuticas.
- ◆ Tasigna no debe tomarse junto con alimentos.
- ◆ Debe evitarse el consumo de jugo de pomelo y de otros alimentos que inhiben el CYP3A4.
- ◆ Se tendrá cautela en los pacientes con disfunción hepática.
- ◆ Se tendrá precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis. Es necesario interrumpir el tratamiento en caso de elevaciones de las cifras de lipasa acompañadas de síntomas abdominales.
- ◆ La biodisponibilidad del nilotinib puede disminuir en pacientes con gastrectomía total.
- ◆ Debido a la posible aparición de un síndrome de lisis tumoral se aconseja la corrección de toda deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de las concentraciones elevadas de ácido úrico antes de instaurar la administración de Tasigna.
- ◆ No se recomienda su uso en pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o absorción deficiente de glucosa-galactosa.

Acta No. 02 de 2015

Página 449 de 717

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 la modificación de Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia, así:

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- ◆ El tratamiento con Tassigna se asocia a trombocitopenia, neutrocitopenia y anemia, que generalmente son reversibles y suelen tratarse retirando temporalmente el medicamento o reduciendo la dosis. Se deben realizar hemogramas completos cada dos semanas durante los dos primeros meses y luego una vez por mes o según proceda clínicamente.
- ◆ Se procederá con cautela en los pacientes que presenten o puedan presentar prolongación del intervalo QTc (p.ej., pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia o síndrome de QT largo congénito; pacientes con cardiopatías no controladas o importantes, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa; pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT).
- ◆ Se recomienda realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Tassigna y repetirlo siempre que proceda clínicamente.
- ◆ Antes de administrar Tassigna deben corregirse la hipopotasemia y la hipomagnesemia.
- ◆ En ensayos clínicos, se han notificado casos infrecuentes (entre el 0,1 % y el 1 %) de muerte súbita en pacientes que presentaban factores de riesgo cardíaco importantes (incluidas las anomalías de la repolarización ventricular) o que padecían otras enfermedades o recibían otros medicamentos concomitantes (no en el estudio realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada). La tasa estimada de notificación espontánea de casos de muerte súbita es del 0,02 % por años-paciente.
- ◆ En un estudio realizado en pacientes con LMC Ph+ recién diagnosticada, así como en los informes publicados desde la comercialización del fármaco, se observaron acontecimientos cardiovasculares (arteriopatía periférica oclusiva,

cardiopatía isquémica y acontecimientos cerebrovasculares isquémicos). En el caso de que se observen signos o síntomas agudos de acontecimientos cardiovasculares, es necesario que los pacientes busquen atención médica inmediata. Se debe evaluar el estado cardiovascular de los pacientes y se deben supervisar y tratar activamente los factores de riesgo cardiovascular durante el tratamiento con Tassigna, siguiendo las directrices convencionales.

♦ Cualquier aumento de peso rápido e inesperado deberá investigarse cuidadosamente. Si aparecen signos de retención hídrica grave durante el tratamiento con nilotinib, será preceptivo evaluar la etiología de ésta para tratar al paciente en consecuencia.

♦ Se recomienda la determinación de los lipidogramas antes de iniciar el tratamiento con Tassigna, con controles posteriores los meses 3 y 6 después del inicio de la terapia y, luego, al menos una vez al año durante el tratamiento a largo plazo. Si se necesita administrar un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (es decir, un hipolipidemiante), consulte el apartado interacciones antes de iniciar dicho tratamiento, pues algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa son metabolizados a través del CYP3A4.

♦ Se recomienda evaluar las cifras de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Tassigna y, luego, supervisarlas con controles durante el tratamiento. Si los resultados de las pruebas indican que es necesario instaurar un tratamiento, el médico deberá atenerse a los estándares locales de práctica clínica y a las directrices terapéuticas.

♦ Tassigna no debe tomarse junto con alimentos.

♦ Debe evitarse el consumo de jugo de pomelo y de otros alimentos que inhiben el CYP3A4.

♦ Se tendrá cautela en los pacientes con disfunción hepática.

♦ Se tendrá precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis. Es necesario interrumpir el tratamiento en caso de elevaciones de las cifras de lipasa acompañadas de síntomas abdominales.

♦ La biodisponibilidad del nilotinib puede disminuir en pacientes con gastrectomía total.

♦ Debido a la posible aparición de un síndrome de lisis tumoral se aconseja la corrección de toda deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de las concentraciones elevadas de ácido úrico antes de instaurar la administración de Tasigna.

♦ No se recomienda su uso en pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o absorción deficiente de glucosa-galactosa.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar la Información Sucinta por cuanto no se encuentra anexa en la documentación.

3.4.3. TEVETEN® PLUS TABLETAS

Expediente : 19954232
Radicado : 2014143495
Fecha : 2014/11/05
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene mesilato de eprosartan dihidrato equivalente a eprosartan base 600 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a eprosartán, a sustancias derivadas de las sulfonamidas (como hidroclorotiazida) o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo, segundo y tercer trimestres de gestación.
- Disfunción hepática severa.
- Colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Disfunción renal severa (depuración de creatinina <30 ml/minuto).
- Enfermedad renal bilateral hemodinámicamente significativa o estenosis severa de un riñón funcionante solitario.
- Hipopotasemia o hipercalcemia resistente a la terapia.
- Hiponatremia refractaria.
- Hiperuricemia sintomática/gota

- No administrar en combinación con aliskireno en pacientes diabéticos y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información para prescribir versión SOLID 1000297518 SEP 2014
- Inserto versión 30010022-R3/2015

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a eprosartán, a las sustancias derivadas de las sulfonamidas (como hidroclorotiazida) o a cualquiera de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre de gestación.
- Deterioro hepático severo.
- Colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Deterioro renal severo (depuración de creatinina <30 ml/min).
- Enfermedad renovascular bilateral hemodinámicamente significativa o estenosis severa de un riñón solitario funcional.
- Hipopotasemia o hipercalcemia resistentes al tratamiento.
- Hiponatremia refractaria.
- Hiperuricemia sintomática/gota.
- El uso concomitante de Teveten Plus con productos contentivos de aliskiren está contraindicado en los pacientes con diabetes mellitus o deterioro renal (VFG < 60 ml/min/1.73 m²).

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de uso:

Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida son más probables en los pacientes con historia de alergias, incluyendo hipersensibilidad a las sustancias derivadas de las sulfonamidas.

Pacientes en riesgo de deterioro renal:

Ciertos pacientes cuya función renal es dependiente de la actividad inherente continuada del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo los pacientes con insuficiencia cardíaca severa [clase IV de la NYHA], estenosis bilateral de las arterias renales, o estenosis de la arteria de un riñón solitario), están en riesgo de desarrollar oliguria y/o azoemia progresiva y ocasionalmente insuficiencia renal aguda durante la terapia con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

Acta No. 02 de 2015

Página 453 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

(ECA). Estos eventos tienden a ocurrir con mayor probabilidad en los pacientes tratados concomitantemente con un diurético. Los bloqueadores de los receptores de angiotensina II, como eprosartán no cuentan con experiencia terapéutica adecuada para determinar si existe un riesgo similar de compromiso de la función renal en estos pacientes susceptibles. La función renal debe ser monitoreada estrechamente, porque en estos pacientes existe riesgo incrementado de hipotensión severa e insuficiencia renal.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren incrementa el riesgo de hipotensión e hiperpotasemia y reducción de la función renal (incluyendo insuficiencia renal). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del sistema RAA a través de uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskireno.

Si se considera que la terapia de bloqueo dual es absolutamente necesaria, ésta solo está permitida bajo supervisión del especialista y sujeta a monitoreo estrecho y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II no deben ser utilizados concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Daño y trasplante Renal:

Cuando la combinación de eprosartán + hidroclorotiazida debe ser utilizada en pacientes con deterioro renal, debe evaluarse la función renal, el potasio sérico y el ácido úrico antes de instaurar el tratamiento con eprosartán + hidroclorotiazida y a intervalos durante el curso de la terapia. Si llegara a observarse empeoramiento de la función renal, el tratamiento con eprosartán + hidroclorotiazida debe ser reevaluado. Los pacientes con deterioro de la función renal pueden presentar azoemia.

No existe experiencia con el uso de Teveten Plus en pacientes con trasplante renal.

Deterioro hepático:

Cuando eprosartán es utilizado en pacientes con deterioro hepático, se debe prestar especial atención al hecho de que existe experiencia limitada en esta población de pacientes.

La hidroclorotiazida solamente puede utilizarse con cuidado en los pacientes con

insuficiencia hepática leve a moderada, dado que puede causar colestasis intra-hepática. Las alteraciones del balance hidro-electrolítico pueden precipitar coma hepático.

Trastornos metabólicos y endocrinos:

La hidroclorotiazida puede alterar la tolerancia a la glucosa, y esto puede requerir ajuste de la dosis de la medicación antidiabética. La diabetes mellitus latente puede hacerse manifiesta durante el tratamiento con Teveten Plus.

En dosis de 12.5 mg de hidroclorotiazida en CoTeveten solamente se observaron efectos adversos metabólicos y endocrinos leves (aumento de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos).

Desbalance electrolítico:

La hidroclorotiazida puede causar desbalance de líquidos o electrolitos (hipopotasemia, hiponatremia, hipercalcemia, hipomagnesemia, y alcalosis hipoclorémica). Debe considerarse la determinación de los electrolitos séricos, al igual que en cualquier paciente bajo tratamiento con diuréticos.

Los diuréticos ahorradores de potasio, los suplementos de potasio o los sustitutos de sales contenedoras potasio deben ser co-administrados cuidadosamente con eprosartán + hidroclorotiazida .

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrásica, conducente a miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de la reducción de la agudeza visual u ocular y se presentan típicamente en el término de horas o semanas tras la instauración del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado puede conducir a pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en discontinuar la hidroclorotiazida lo más pronto posible. Puede ser necesario iniciar tratamiento médico o quirúrgico inmediatamente, si la presión intraocular permanece incontrolable. Los factores de riesgo de desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir historia de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

Hipotensión:

En los pacientes con depleción severa del volumen y/o depleción del sodio, por ejemplo en los tratados altas dosis de diuréticos, restricción dietaria de sodio,

diarrea o vómito. La depleción de sodio y/o del volumen debe ser corregida antes de instaurar el tratamiento con Teveten Plus.

Estenosis valvular aórtica y mitral / Miocardiopatía hipertrófica:

Al igual que con todos los vasodilatadores, eprosartán debe ser utilizado con precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica y mitral o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario:

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no reaccionan suficientemente a los antihipertensores, los cuales actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por consiguiente, en estos casos no está recomendado el tratamiento con Teveten Plus.

Enfermedad coronaria:

La experiencia existente con el uso de Teveten Plus en pacientes con enfermedad coronaria es limitada.

Gestación:

Los bloqueadores de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse durante la gestación. A menos que la terapia continuada de bloqueo de los receptores de angiotensina II se considere esencial, las pacientes que planeen embarazarse deben ser cambiadas a tratamientos anti-hipertensores opcionales que tengan un perfil de seguridad establecido para uso en la gestación. Al obtener una prueba positiva de embarazo, el agente bloqueador de los receptores de angiotensina II debe ser suspendido inmediatamente, y, de ser necesario, debe instaurarse la terapia alternativa.

Otras advertencias y precauciones:

Se ha reportado que los diuréticos tiazídicos exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Los pacientes con problemas hereditarios ocasionales de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este producto medicinal.

La hidroclorotiazida puede conducir a resultado positivo de las pruebas anti-doping.

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:

Acta No. 02 de 2015

Página 456 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información para prescribir versión SOLID 1000297518 SEP 2014
- Inserto versión 30010022-R3/2015

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a eprosartán, a las sustancias derivadas de las sulfonamidas (como hidroclorotiazida) o a cualquiera de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre de gestación.
- Deterioro hepático severo.
- Colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Deterioro renal severo (depuración de creatinina <30 ml/min).
- Enfermedad renovascular bilateral hemodinámicamente significativa o estenosis severa de un riñón solitario funcionante.
- Hipopotasemia o hipercalcemia resistentes al tratamiento.
- Hiponatremia refractaria.
- Hiperuricemia sintomática/gota.
- El uso concomitante de Teveten Plus con productos contentivos de aliskiren está contraindicado en los pacientes con diabetes mellitus o deterioro renal (VFG < 60 ml/min/1.73 m²).

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de uso:

Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida son más probables en los pacientes con historia de alergias, incluyendo hipersensibilidad a las sustancias derivadas de las sulfonamidas.

Pacientes en riesgo de deterioro renal:

Ciertos pacientes cuya función renal es dependiente de la actividad inherente continuada del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo los pacientes con insuficiencia cardíaca severa [clase IV de la NYHA], estenosis bilateral de las arterias renales, o estenosis de la arteria de un riñón solitario), están en riesgo de desarrollar oliguria y/o azoemia progresiva y ocasionalmente insuficiencia renal aguda durante la terapia con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Estos eventos tienden a ocurrir con mayor probabilidad en los pacientes tratados concomitantemente con un diurético. Los bloqueadores de los receptores de angiotensina II, como eprosartán no cuentan con experiencia terapéutica adecuada para determinar si existe un riesgo similar de compromiso de la función renal en estos pacientes susceptibles. La función renal debe ser monitoreada

estrechamente, porque en estos pacientes existe riesgo incrementado de hipotensión severa e insuficiencia renal.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren incrementa el riesgo de hipotensión e hiperpotasemia y reducción de la función renal (incluyendo insuficiencia renal). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del sistema RAA a través de uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskireno.

Si se considera que la terapia de bloqueo dual es absolutamente necesaria, ésta solo está permitida bajo supervisión del especialista y sujeta a monitoreo estrecho y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II no deben ser utilizados concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Daño y trasplante Renal:

Cuando la combinación de eprosartán + hidroclorotiazida debe ser utilizada en pacientes con deterioro renal, debe evaluarse la función renal, el potasio sérico y el ácido úrico antes de instaurar el tratamiento con eprosartán + hidroclorotiazida y a intervalos durante el curso de la terapia. Si llegara a observarse empeoramiento de la función renal, el tratamiento con eprosartán + hidroclorotiazida debe ser reevaluado. Los pacientes con deterioro de la función renal pueden presentar azoemia.

No existe experiencia con el uso de Teveten Plus en pacientes con trasplante renal.

Deterioro hepático:

Cuando eprosartán es utilizado en pacientes con deterioro hepático, se debe prestar especial atención al hecho de que existe experiencia limitada en esta población de pacientes.

La hidroclorotiazida solamente puede utilizarse con cuidado en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, dado que puede causar colestasis intra-hepática. Las alteraciones del balance hidro-electrolítico pueden precipitar coma hepático.

Trastornos metabólicos y endocrinos:

La hidroclorotiazida puede alterar la tolerancia a la glucosa, y esto puede requerir ajuste de la dosis de la medicación antidiabética. La diabetes mellitus latente puede hacerse manifiesta durante el tratamiento con Teveten Plus.

En dosis de 12.5 mg de hidroclorotiazida en CoTeveten solamente se observaron efectos adversos metabólicos y endocrinos leves (aumento de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos).

Desbalance electrolítico:

La hidroclorotiazida puede causar desbalance de líquidos o electrolitos (hipopotasemia, hiponatremia, hipercalcemia, hipomagnesemia, y alcalosis hipoclorémica). Debe considerarse la determinación de los electrolitos séricos, al igual que en cualquier paciente bajo tratamiento con diuréticos.

Los diuréticos ahorradores de potasio, los suplementos de potasio o los sustitutos de sales contenedoras potasio deben ser co-administrados cuidadosamente con eprosartán + hidroclorotiazida .

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrásica, conducente a miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de la reducción de la agudeza visual u ocular y se presentan típicamente en el término de horas o semanas tras la instauración del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado puede conducir a pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en discontinuar la hidroclorotiazida lo más pronto posible. Puede ser necesario iniciar tratamiento médico o quirúrgico inmediatamente, si la presión intraocular permanece incontrolable. Los factores de riesgo de desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir historia de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

Hipotensión:

En los pacientes con depleción severa del volumen y/o depleción del sodio, por ejemplo en los tratados altas dosis de diuréticos, restricción dietaria de sodio, diarrea o vómito. La depleción de sodio y/o del volumen debe ser corregida antes de instaurar el tratamiento con Teveten Plus.

Estenosis valvular aórtica y mitral / Miocardiopatía hipertrófica:

Acta No. 02 de 2015

Página 459 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Al igual que con todos los vasodilatadores, eprosartán debe ser utilizado con precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica y mitral o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario:

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no reaccionan suficientemente a los antihipertensores, los cuales actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por consiguiente, en estos casos no está recomendado el tratamiento con Teveten Plus.

Enfermedad coronaria:

La experiencia existente con el uso de Teveten Plus en pacientes con enfermedad coronaria es limitada.

Gestación:

Los bloqueadores de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse durante la gestación. A menos que la terapia continuada de bloqueo de los receptores de angiotensina II se considere esencial, las pacientes que planeen embarazarse deben ser cambiadas a tratamientos anti-hipertensores opcionales que tengan un perfil de seguridad establecido para uso en la gestación. Al obtener una prueba positiva de embarazo, el agente bloqueador de los receptores de angiotensina II debe ser suspendido inmediatamente, y, de ser necesario, debe instaurarse la terapia alternativa.

Otras advertencias y precauciones:

Se ha reportado que los diuréticos tiazídicos exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Los pacientes con problemas hereditarios ocasionales de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este producto medicinal.

La hidroclorotiazida puede conducir a resultado positivo de las pruebas anti-doping.

3.4.4. KIVEXA

Expediente : 19954549
Radicado : 2014142386
Fecha : 2014/10/31

Acta No. 02 de 2015

Página 460 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene sulfato de abacavir equivalente a abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Indicado en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

Contraindicaciones: Kivexa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes. * Kivexa está contraindicado en los pacientes con deterioro hepático moderado y severo.

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:

- Información de seguridad en Embarazo y lactancia, y estudios clínicos (Registro Antirretroviral en el Embarazo)
- Inserto versión GDS16/IPI14 de fecha 21 de Febrero de 2014
- Información para prescribir versión GDS16/IPI14 de fecha 21 de Febrero de 2014
- Tarjeta de alerta versión GDS16/IPI14 de fecha 21 de Febrero de 2014 (adjunta a la caja plegadiza junto con respectivo inserto)

Información de seguridad:

Embarazo:

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y no se ha establecido el uso seguro de abacavir, lamivudina o ALFDC (siglas de la combinación fija de ambos medicamentos) en el embarazo humano. Por lo tanto la administración de ALFDC en el embarazo debe considerarse sólo si el beneficio para la madre sobrepasa el posible riesgo para el feto.

Abacavir ha sido evaluado en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo en mas de 2,000 mujeres durante el embarazo y postparto. La información sobre su uso en humanos disponible en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo no demuestra un aumento en el riesgo de defectos mayores de defectos al nacimiento para abacavir comparado con el índice considerado normal. Se ha evaluado la

Acta No. 02 de 2015

Página 461 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

lamivudina en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo en mas de 11,000 mujeres durante el embarazo y postparto. La información sobre su uso en humanos disponible en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo no demuestra un incremento del riesgo de defectos mayores al nacimiento para lamivudina comparado con el índice considerado normal.

Abacavir y lamivudina han estado asociados con hallazgos en los estudios de reproducción animal.

Han habido reportes de elevaciones leves y transitorias de las concentraciones séricas de lactato, las cuales podrían deberse a disfunción mitocondrial, en los neonatos y los lactantes expuestos *in útero* o *peri partum* a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI). Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones transitorias del lactato sérico. En muy raras ocasiones también han habido reportes de retardo del desarrollo, convulsiones y otra enfermedad neurológica. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre estos eventos y la exposición a INTI *in útero* o *peri partum*. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales de usar terapia antirretroviral en las mujeres embarazadas para evitar la transmisión vertical del VIH.

Lactancia:

Los expertos en el área de la salud recomiendan que, donde sea posible, las mujeres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no amamenten a sus hijos para evitar la transmisión del VIH. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

En un estudio después de dosis repetidas administradas por vía oral tanto de 150 mg dos veces al día (dado en combinación con 300mg de zidovudina dos veces al día) ó 300 mg de lamivudina dos veces al día, la lamivudina se excretó en la leche materna (0.5 a 8.2 microgramos/ml) a concentraciones similares a las encontradas en el suero. En otros estudios después de la administración oral repetida de 150 mg de lamivudina dos veces al día (dada tanto en combinación con 300mg de zidovudina o como en Combivir o Trizivir), la relación-leche materna:plasma materno fue 0.6 y 3.3. En un estudio después de la administración oral repetida de 300 mg abacavir dos veces al día (dado como Trizivir), la relación-leche materna:plasma materno fue 0.9. No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos con abacavir administrado una vez al día por vía oral. La media de las concentraciones séricas de lamivudina en el lactante varió entre 18 y 28 ng/mL y no fue detectable en uno de los estudios (sensibilidad de la prueba 7ng/mL). La mayoría de los lactantes (8 de 9) tuvieron niveles de abacavir no detectables (sensibilidad de la prueba 16 ng/mL). Los niveles intracelulares de trifosfato de carbovir

Acta No. 02 de 2015

Página 462 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

y lamivudina (metabolitos activos de abacavir y lamivudina) en infantes en lactancia no se midieron por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas de los compuestos originales

- Estudios clínicos:

El abacavir y la lamivudina han sido utilizados como componentes de la terapia antirretroviral de combinación en pacientes sin y con exposición previa a terapia antirretroviral. La terapia de combinación ha consistido en otros agentes antirretrovirales de la misma clase o de diferentes clases, tales como IPs y INNTIs. Se ha demostrado que el abacavir y la lamivudina de la tableta Kivexa son bioequivalentes al abacavir y la lamivudina cuando se administran por separado. La eficacia clínica de la terapia antirretroviral de combinación que contiene abacavir más lamivudina, administrada una o dos veces al día, ha sido confirmada en los estudios que se describen a continuación.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado (CNA30024), 654 pacientes infectados con el VIH, sin exposición previa a la terapia antirretroviral, fueron aleatorizados a recibir ya fuesen 300 mg de abacavir dos veces al día o 300 mg de zidovudina dos veces al día, en combinación con 150 mg de lamivudina dos veces al día y 600 mg de efavirenz una vez al día. La duración del tratamiento doble ciego fue de por lo menos 48 semanas.

En la población de Intención de Tratar (IDT), 70% de los pacientes en el grupo de abacavir, en comparación con 69% de los del grupo de zidovudina, obtuvieron una respuesta virológica en la Semana 48 con concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1 de 50 o menos copias/mL. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con las concentraciones plasmáticas en la evaluación basal de ARN del VIH-1 de 100,000 copias o menos/mL o más de 100,000 copias/mL. Se demostró que el grupo de abacavir fue no inferior en comparación con el grupo de zidovudina en el grupo total y en los subgrupos de carga viral basal. Este estudio confirma la no inferioridad de un régimen que contiene abacavir más lamivudina, en comparación con un régimen utilizado más extensamente de zidovudina más lamivudina.

Un régimen de abacavir y lamivudina una vez al día fue investigado en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado (CNA30021) de 770 adultos infectados con el VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ya fuesen 600 mg de abacavir una vez al día o 300 mg dos veces al día, ambos en combinación con 300 mg de lamivudina una vez al día y 600 mg de efavirenz una vez al día. Los pacientes fueron estratificados en la evaluación basal de acuerdo con las concentraciones plasmáticas menores que o iguales a 100,000 ó mayores de

100,000 copias de ARN del VIH-1/mL. La duración del tratamiento doble ciego fue de por lo menos 48 semanas. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:
Respuesta Viroológica Basada en las Concentraciones Plasmáticas de < 50 copias de ARN del VIH-1/mL en la Semana 48

Población Expuesta de Intención de Tratar (IDT)

Poblaciones	ABC una vez/día + 3TC + EFV (N = 384)	ABC dos veces/día + 3TC + EFV (N = 386)
Subgrupo de acuerdo con el ARN de la evaluación basal		
≤100,000 copias/mL	141/217 (65%)	145/217 (67%)
>100,000 copias/mL	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Población total	253/384 (66%)	261/386 (68%)

Se demostró que el grupo de abacavir una vez al día fue no inferior cuando se comparó con el grupo de dos veces al día en el grupo total y en los subgrupos de carga viral basal. Las frecuencias de los eventos adversos reportados fueron semejantes en los dos grupos de tratamiento.

Se intentó hacer un análisis genotípico de todos los sujetos con fracaso virológico (concentraciones confirmadas de ARN del VIH/mayores de 50 copias/mL). Hubo una baja frecuencia global de fracaso virológico tanto en el grupo de tratamiento de una vez al día como en el de dos veces al día (10 y 8%, respectivamente). Además, por razones técnicas, la genotipificación estuvo restringida a las muestras con concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1/mayores de 500 copias/mL. Estos factores resultaron en un tamaño de muestra reducido. Por lo tanto, no pudieron inferirse conclusiones firmes acerca de las diferencias en las mutaciones surgidas durante el tratamiento entre los dos grupos. El residuo aminoácido de la transcriptasa inversa 184 fue consistentemente la posición más frecuente para las mutaciones asociadas con la resistencia a los INTI (M184V o M184I). La segunda mutación más frecuente fue la L74V. Las mutaciones Y115F y K65R fueron poco comunes.

Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo:

El Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo ha recibido reportes prospectivos de mas de 2,000 exposiciones al abacavir durante el embarazo que resultaron en nacimientos vivos. Estos consistieron de mas de 800 exposiciones durante el primer trimestre, mas de 1,100 exposiciones durante el segundo/tercer trimestre e incluyeron 27 y 32 defectos al nacimiento respectivamente. La prevalencia (95% IC) de defectos en el primer trimestre fue 3.1% (2.0, 4.4%) y en el segundo/tercer trimestre, 2.7% (1.9, 3.9%). Entre las mujeres embarazadas de la población de referencia, el índice normal de defectos es 2.7%. No hubo asociación entre abacavir y los defectos al nacimiento totales observados en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo.

El Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo ha recibido reportes prospectivos de mas de 11,000 exposiciones a lamivudina durante el embarazo que resultaron en nacimientos vivos. Estos consistieron de mas de 4,200 exposiciones durante el primer trimestre, mas de 6,900 exposiciones durante el segundo/tercer trimestre e incluyeron 135 y 198 defectos al nacimiento respectivamente. La prevalencia (95% IC) de defectos en el primer trimestre fue 3.2% (2.6, 3.7%) y en el segundo/tercer trimestre, 2.8% (2.4, 3.2%). Entre las mujeres embarazadas de la población de referencia, el índice normal de defectos es 2.7%. El Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo no demostró un mayor riesgo de defectos mayores al nacimiento para lamivudina en comparación con los defectos al nacimiento totales observados en la población de referencia.

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:

- Información de seguridad en Embarazo y lactancia, y estudios clínicos (Registro Antirretroviral en el Embarazo)
- Inserto versión GDS16/IP114 de fecha 21 de Febrero de 2014
- Información para prescribir versión GDS16/IP114 de fecha 21 de Febrero de 2014
- Tarjeta de alerta versión GDS16/IP114 de fecha 21 de Febrero de 2014 (adjunta a la caja plegadiza junto con respectivo inserto)

Información de seguridad:

Embarazo:

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y no se ha establecido el uso seguro de abacavir, lamivudina o ALFDC (siglas de la combinación fija de ambos medicamentos) en el embarazo humano. Por lo tanto la administración de ALFDC en el embarazo debe considerarse sólo si el beneficio para la madre sobrepasa el posible riesgo para el feto.

Abacavir ha sido evaluado en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo en más de 2,000 mujeres durante el embarazo y postparto. La información sobre su uso en humanos disponible en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo no demuestra un aumento en el riesgo de defectos mayores de defectos al nacimiento para abacavir comparado con el índice considerado normal. Se ha evaluado la lamivudina en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo en más de 11,000 mujeres durante el embarazo y postparto. La información sobre su uso en humanos disponible en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo no demuestra un incremento del riesgo de defectos mayores al nacimiento para lamivudina comparado con el índice considerado normal.

Abacavir y lamivudina han estado asociados con hallazgos en los estudios de reproducción animal.

Han habido reportes de elevaciones leves y transitorias de las concentraciones séricas de lactato, las cuales podrían deberse a disfunción mitocondrial, en los neonatos y los lactantes expuestos *in útero* o *peri partum* a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI). Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones transitorias del lactato sérico. En muy raras ocasiones también ha habido reportes de retardo del desarrollo, convulsiones y otra enfermedad neurológica. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre estos eventos y la exposición a INTI *in útero* o *peri partum*. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales de usar terapia antirretroviral en las mujeres embarazadas para evitar la transmisión vertical del VIH.

Lactancia:

Los expertos en el área de la salud recomiendan que, donde sea posible, las mujeres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no amamenten a sus hijos para evitar la transmisión del VIH. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

En un estudio después de dosis repetidas administradas por vía oral tanto de 150 mg dos veces al día (dado en combinación con 300mg de zidovudina dos veces al día) ó 300 mg de lamivudina dos veces al día, la lamivudina se excretó en la leche materna (0.5 a 8.2 microgramos/ml) a concentraciones similares a las encontradas en el suero. En otros estudios después de la administración oral

repetida de 150 mg de lamivudina dos veces al día (dada tanto en combinación con 300mg de zidovudina o como en Combivir o Trizivir), la relación–leche materna: *plasma materno* fue 0.6 y 3.3. En un estudio después de la administración oral repetida de 300 mg abacavir dos veces al día (dado como Trizivir), la relación–leche materna: *plasma materno* fue 0.9. No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos con abacavir administrado una vez al día por vía oral. La media de las concentraciones séricas de lamivudina en el lactante varió entre 18 y 28 ng/mL y no fue detectable en uno de los estudios (sensibilidad de la prueba 7ng/mL). La mayoría de los lactantes (8 de 9) tuvieron niveles de abacavir no detectables (sensibilidad de la prueba 16 ng/mL). Los niveles intracelulares de trifosfato de carbovir y lamivudina (metabolitos activos de abacavir y lamivudina) en infantes en lactancia no se midieron por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas de los compuestos originales

- Estudios clínicos:

El abacavir y la lamivudina han sido utilizados como componentes de la terapia antirretroviral de combinación en pacientes sin y con exposición previa a terapia antirretroviral. La terapia de combinación ha consistido en otros agentes antirretrovirales de la misma clase o de diferentes clases, tales como IPs y INNTIs. Se ha demostrado que el abacavir y la lamivudina de la tableta Kivexa son bioequivalentes al abacavir y la lamivudina cuando se administran por separado. La eficacia clínica de la terapia antirretroviral de combinación que contiene abacavir más lamivudina, administrada una o dos veces al día, ha sido confirmada en los estudios que se describen a continuación.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado (CNA30024), 654 pacientes infectados con el VIH, sin exposición previa a la terapia antirretroviral, fueron aleatorizados a recibir ya fuesen 300 mg de abacavir dos veces al día o 300 mg de zidovudina dos veces al día, en combinación con 150 mg de lamivudina dos veces al día y 600 mg de efavirenz una vez al día. La duración del tratamiento doble ciego fue de por lo menos 48 semanas.

En la población de Intención de Tratar (IDT), 70% de los pacientes en el grupo de abacavir, en comparación con 69% de los del grupo de zidovudina, obtuvieron una respuesta virológica en la Semana 48 con concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1 de 50 o menos copias/mL. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con las concentraciones plasmáticas en la evaluación basal de ARN del VIH-1 de 100,000 copias o menos/mL o más de 100,000 copias/mL. Se demostró que el grupo de abacavir fue no inferior en comparación con el grupo de zidovudina en el grupo total y en los subgrupos de carga viral basal. Este estudio

confirma la no inferioridad de un régimen que contiene abacavir más lamivudina, en comparación con un régimen utilizado más extensamente de zidovudina más lamivudina.

Un régimen de abacavir y lamivudina una vez al día fue investigado en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado (CNA30021) de 770 adultos infectados con el VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ya fuesen 600 mg de abacavir una vez al día o 300 mg dos veces al día, ambos en combinación con 300 mg de lamivudina una vez al día y 600 mg de efavirenz una vez al día. Los pacientes fueron estratificados en la evaluación basal de acuerdo con las concentraciones plasmáticas menores que o iguales a 100,000 ó mayores de 100,000 copias de ARN del VIH-1/mL. La duración del tratamiento doble ciego fue de por lo menos 48 semanas. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Respuesta Viroológica Basada en las Concentraciones Plasmáticas de < 50 copias de ARN del VIH-1/mL en la Semana 48

Población Expuesta de Intención de Tratar (IDT)

Poblaciones	ABC una vez/día + 3TC + EFV (N = 384)	ABC dos veces/día + 3TC + EFV (N = 386)
Subgrupo de acuerdo con el ARN de la evaluación basal		
≤100,000 copias/mL	141/217 (65%)	145/217 (67%)
>100,000 copias/mL	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Población total	253/384 (66%)	261/386 (68%)

Se demostró que el grupo de abacavir una vez al día fue no inferior cuando se comparó con el grupo de dos veces al día en el grupo total y en los subgrupos de carga viral basal. Las frecuencias de los eventos adversos reportados fueron semejantes en los dos grupos de tratamiento.

Se intentó hacer un análisis genotípico de todos los sujetos con fracaso virológico (concentraciones confirmadas de ARN del VIH/mayores de 50 copias/mL). Hubo una baja frecuencia global de fracaso virológico tanto en el grupo de tratamiento de una vez al día como en el de dos veces al día (10 y 8%, respectivamente). Además, por razones técnicas, la genotipificación estuvo

restringida a las muestras con concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1/mayores de 500 copias/mL. Estos factores resultaron en un tamaño de muestra reducido. Por lo tanto, no pudieron inferirse conclusiones firmes acerca de las diferencias en las mutaciones surgidas durante el tratamiento entre los dos grupos. El residuo aminoácido de la transcriptasa inversa 184 fue consistentemente la posición más frecuente para las mutaciones asociadas con la resistencia a los INTI (M184V o M184I). La segunda mutación más frecuente fue la L74V. Las mutaciones Y115F y K65R fueron poco comunes.

Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo:

El Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo ha recibido reportes prospectivos de más de 2,000 exposiciones al abacavir durante el embarazo que resultaron en nacimientos vivos. Estos consistieron de más de 800 exposiciones durante el primer trimestre, más de 1,100 exposiciones durante el segundo/tercer trimestre e incluyeron 27 y 32 defectos al nacimiento respectivamente. La prevalencia (95% IC) de defectos en el primer trimestre fue 3.1% (2.0, 4.4%) y en el segundo/tercer trimestre, 2.7% (1.9, 3.9%). Entre las mujeres embarazadas de la población de referencia, el índice normal de defectos es 2.7%. No hubo asociación entre abacavir y los defectos al nacimiento totales observados en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo.

El Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo ha recibido reportes prospectivos de más de 11,000 exposiciones a lamivudina durante el embarazo que resultaron en nacimientos vivos. Estos consistieron de más de 4,200 exposiciones durante el primer trimestre, más de 6,900 exposiciones durante el segundo/tercer trimestre e incluyeron 135 y 198 defectos al nacimiento respectivamente. La prevalencia (95% IC) de defectos en el primer trimestre fue 3.2% (2.6, 3.7%) y en el segundo/tercer trimestre, 2.8% (2.4, 3.2%). Entre las mujeres embarazadas de la población de referencia, el índice normal de defectos es 2.7%. El Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo no demostró un mayor riesgo de defectos mayores al nacimiento para lamivudina en comparación con los defectos al nacimiento totales observados en la población de referencia.

3.4.5. TEVETEN® TABLETAS

Expediente : 19914736
Radicado : 2014143491
Fecha : 2014/11/05

Acta No. 02 de 2015

Página 469 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : Abbott laboratories de colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene eprosartan mesilato equivalente a eprosartan 600 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática. Falla hepática o renal, enfermedad cardíaca coronaria, hiperkalemia, riesgo de falla renal.

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
- Inserto versión R2/ 2015
- Información para prescribir versión 5.0 SOLID1000298977 del 12 Sep 2014

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Segundo y tercer trimestre de gestación.

Enfermedad renovascular bilateral hemodinámicamente significativa o estenosis severa de un riñón funcionante solitario.

El uso concomitante de Teveten con productos contentivos de aliskireno está contraindicado en los pacientes con diabetes mellitus o deterioro renal ($VFG < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Deterioro hepático:

Cuando eprosartán es utilizado en pacientes con deterioro hepático, se debe prestar especial atención al hecho de que existe experiencia limitada en esta población de pacientes.

Acta No. 02 de 2015

Página 470 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Deterioro renal:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (depuración de creatinina ≥ 30 ml/min). Se recomienda el uso cuidadoso en pacientes con depuración de creatinina < 30 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis.

Pacientes en riesgo de deterioro renal:

Ciertos pacientes cuya función renal es dependiente de la actividad inherente continuada del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo los pacientes con insuficiencia cardíaca severa [clase IV de la NYHA], estenosis bilateral de las arterias renales, o estenosis de la arteria de un riñón solitario), están en riesgo de desarrollar oliguria y/o azoemia progresiva y ocasionalmente insuficiencia renal aguda durante la terapia con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Estos eventos tienden a ocurrir con mayor probabilidad en los pacientes tratados concomitantemente con un diurético. Los bloqueadores de los receptores de angiotensina II, como eprosartán no cuentan con experiencia terapéutica adecuada para determinar si existe un riesgo similar de compromiso de la función renal en estos pacientes susceptibles. Cuando eprosartán debe ser utilizado en pacientes con deterioro renal, debe evaluarse la función renal antes de iniciar el tratamiento con eprosartán y a intervalos regulares durante el curso de la terapia. Si durante la terapia se observa empeoramiento de la función renal, el tratamiento con eprosartán debe ser reevaluado.

Han sido incluidas las siguientes precauciones, basadas en la experiencia con otros agentes de esta clase y también en inhibidores de la ECA):

Hiperpotasemia:

Durante el tratamiento con otros productos medicinales que afectan el Sistema renina-angiotensina-aldosterona puede desarrollarse hiperpotasemia, especialmente en presencia de deterioro renal y/o insuficiencia cardíaca. En estos pacientes se recomienda monitoreo adecuado del potasio sérico.

Con base en la experiencia con el uso de otros productos medicinales que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de eprosartán con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos del sodio contentivos de potasio, u otros productos medicinales que puedan aumentar el nivel de potasio (como heparina) puede conducir a incremento del potasio sérico y por lo tanto deben ser coadministrados cuidadosamente con eprosartán.

Acta No. 02 de 2015

Página 471 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren incrementa el riesgo de hipotensión e hiperpotasemia y reducción de la función renal (incluyendo insuficiencia renal). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del sistema RAA a través de uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren.

Si se considera que la terapia de bloqueo dual es absolutamente necesaria, ésta solo está permitida bajo supervisión del especialista y sujeta a monitoreo estrecho y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II no deben ser utilizados concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperaldosteronismo primario:

El tratamiento con eprosartán no se recomienda en pacientes con hiperaldosteronismo primario.

Hipotensión:

En los pacientes con depleción severa del volumen y/o depleción del sodio (por ejemplo en los tratados altas dosis de diuréticos) puede presentarse hipotensión sintomática. Estas condiciones deben ser corregidas antes de comenzar el tratamiento con Teveten.

Enfermedad coronaria:

Existe poca experiencia del uso en pacientes con cardiopatía coronaria.

Estenosis valvular aórtica y mitral / Miocardiopatía hipertrófica:

Al igual que con todos los vasodilatadores, eprosartán debe ser utilizado con precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica y mitral o con cardiomiopatía hipertrófica.

Trasplante renal:

No existe experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

Gestación:

Los bloqueadores de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse durante la gestación. A menos que la terapia continuada de bloqueo de los receptores de angiotensina II se considere esencial, las pacientes que planeen embarazarse deben ser cambiadas a tratamientos anti-hipertensores opcionales que tengan un perfil de seguridad establecido para uso en la gestación. Al obtener una prueba positiva de

Acta No. 02 de 2015

Página 472 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

embarazo, el agente bloqueador de los receptores de angiotensina II debe ser suspendido inmediatamente, y, de ser necesario, debe instaurarse la terapia alternativa

Otras advertencias y precauciones:

Como se observa para los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, eprosartán y los demás bloqueadores de los receptores de angiotensina II son realmente menos eficaces en la reducción de la presión arterial en los pacientes de raza negra comparados con los caucásicos, debido probablemente a la mayor prevalencia de más bajos niveles de renina en los negros hipertensos.

Los pacientes con problemas hereditarios ocasionales de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar esta medicina.

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 en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión R2/ 2015
- Información para prescribir versión 5.0 SOLID1000298977 del 12 Sep 2014

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Segundo y tercer trimestre de gestación.

Enfermedad renovascular bilateral hemodinámicamente significativa o estenosis severa de un riñón funcionante solitario.

El uso concomitante de Teveten con productos contentivos de aliskireno está contraindicado en los pacientes con diabetes mellitus o deterioro renal (VFG < 60 ml/min/1.73 m²)

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Deterioro hepático:

Cuando eprosartán es utilizado en pacientes con deterioro hepático, se debe prestar especial atención al hecho de que existe experiencia limitada en esta población de pacientes.

Deterioro renal:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (depuración de creatinina ≥ 30 ml/min). Se recomienda el uso cuidadoso en pacientes con depuración de creatinina < 30 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis.

Pacientes en riesgo de deterioro renal:

Ciertos pacientes cuya función renal es dependiente de la actividad inherente continuada del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo los pacientes con insuficiencia cardíaca severa [clase IV de la NYHA], estenosis bilateral de las arterias renales, o estenosis de la arteria de un riñón solitario), están en riesgo de desarrollar oliguria y/o azoemia progresiva y ocasionalmente insuficiencia renal aguda durante la terapia con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Estos eventos tienden a ocurrir con mayor probabilidad en los pacientes tratados concomitantemente con un diurético. Los bloqueadores de los receptores de angiotensina II, como eprosartán no cuentan con experiencia terapéutica adecuada para determinar si existe un riesgo similar de compromiso de la función renal en estos pacientes susceptibles. Cuando eprosartán debe ser utilizado en pacientes con deterioro renal, debe evaluarse la función renal antes de iniciar el tratamiento con eprosartán y a intervalos regulares durante el curso de la terapia. Si durante la terapia se observa empeoramiento de la función renal, el tratamiento con eprosartán debe ser reevaluado.

Han sido incluidas las siguientes precauciones, basadas en la experiencia con otros agentes de esta clase y también en inhibidores de la ECA):

Hiperpotasemia:

Durante el tratamiento con otros productos medicinales que afectan el Sistema renina-angiotensina-aldosterona puede desarrollarse hiperpotasemia, especialmente en presencia de deterioro renal y/o insuficiencia cardíaca. En estos pacientes se recomienda monitoreo adecuado del potasio sérico.

Con base en la experiencia con el uso de otros productos medicinales que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de

eprosartán con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos del sodio contentivos de potasio, u otros productos medicinales que puedan aumentar el nivel de potasio (como heparina) puede conducir a incremento del potasio sérico y por lo tanto deben ser coadministrados cuidadosamente con eprosartán.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren incrementa el riesgo de hipotensión e hiperpotasemia y reducción de la función renal (incluyendo insuficiencia renal). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del sistema RAA a través de uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren.

Si se considera que la terapia de bloqueo dual es absolutamente necesaria, ésta solo está permitida bajo supervisión del especialista y sujeta a monitoreo estrecho y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II no deben ser utilizados concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperaldosteronismo primario:

El tratamiento con eprosartán no se recomienda en pacientes con hiperaldosteronismo primario.

Hipotensión:

En los pacientes con depleción severa del volumen y/o depleción del sodio (por ejemplo en los tratados altas dosis de diuréticos) puede presentarse hipotensión sintomática. Estas condiciones deben ser corregidas antes de comenzar el tratamiento con Teveten.

Enfermedad coronaria:

Existe poca experiencia del uso en pacientes con cardiopatía coronaria.

Estenosis valvular aórtica y mitral / Miocardiopatía hipertrófica:

Al igual que con todos los vasodilatadores, eprosartán debe ser utilizado con precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica y mitral o con cardiomiopatía hipertrófica.

Trasplante renal:

No existe experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

Gestación:

Los bloqueadores de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse durante la gestación. A menos que la terapia continuada de bloqueo de los receptores de angiotensina II se considere esencial, las pacientes que planeen embarazarse deben ser cambiadas a tratamientos anti-hipertensores opcionales que tengan un perfil de seguridad establecido para uso en la gestación. Al obtener una prueba positiva de embarazo, el agente bloqueador de los receptores de angiotensina II debe ser suspendido inmediatamente, y, de ser necesario, debe instaurarse la terapia alternativa

Otras advertencias y precauciones:

Como se observa para los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, eprosartán y los demás bloqueadores de los receptores de angiotensina II son realmente menos eficaces en la reducción de la presión arterial en los pacientes de raza negra comparados con los caucásicos, debido probablemente a la mayor prevalencia de más bajos niveles de renina en los negros hipertensos.

Los pacientes con problemas hereditarios ocasionales de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar esta medicina.

3.4.6. NORAYER- G CONTRA LOS SINTOMAS DE LA GRIPA

Expediente : 19937061

Radicado : 2014003757

Fecha : 2014/10/28

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

Composición: Cada cápsula contiene cetirizina diclorhidrato equivalente a cetirizina base 3,33 mg, fenilefrina clorhidrato 10 mg, ibuprofeno granulado equivalente a ibuprofeno 200 mg

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: Alivio sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: (Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administrar durante el embarazo y la lactancia. No utilizar en hipertensos, diabéticos, hipertiroides, glaucoma, hipertrofia prostática, isquemia del miocardio, en casos de arritmias cardíacas y úlcera gástrica. No utilizar en caso de insuficiencia renal o hepática

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 sean unificadas las contraindicaciones y advertencias para el producto Noraver- G Contra los síntomas de la gripa, ya que de acuerdo a la respuesta del Auto No. 2014003371 del 28 de Abril de 2014 con radicado 2014080552 del 04/07/2014 el titular solicita las siguientes contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a Ácido Acetil Salicílico o AINES. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática moderada y severa. No administrar durante el embarazo en especial durante el tercer trimestre y la lactancia. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min). Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. El uso concomitante con el Ácido Acetil Salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. No utilizar en hipertensos, diabéticos, hipertiroides, glaucoma, hipertrofia prostática, isquemia del miocardio, en casos de arritmias cardíacas, de acuerdo a los conceptos de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en Acta No. 12 de 2010, numeral 3.1.4.2., y Acta No. 22 de 2006, numeral 2.10.15.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que las contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia son:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a Ácido Acetil Salicílico o AINES. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática moderada y severa.

Precauciones y Advertencias: No administrar durante el embarazo en especial durante el tercer trimestre y la lactancia. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min). Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el Ácido Acetil Salicílico (ASA) incrementa el

riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. No utilizar en hipertensos, diabéticos, hipertiroides, glaucoma, hipertrofia prostática, isquemia del miocardio, en casos de arritmias cardiacas

3.4.7. VALCOTE® 125 mg GRANULOS RECUBIERTOS EN CAPSULAS

Expediente : 41190
Radicado : 2014152779
Fecha : 2014/11/21
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene divalproato sódico 134,5 mg equivalente a ácido valproico 125 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.

Monoterapia o como terapia coadyuvante, en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas y complementariamente en pacientes con múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia.

Contraindicaciones: El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico/ valproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.- El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desórdenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej: síndrome de alpers o alpers-huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desórdenes relacionados con POLG).- el divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.- El divalproato sódico/ valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.- Divalproato de sodio/ valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado para profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas.-El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

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
- Inserto versión R2/2015_ - SOLID 1000555840 Jun 2014
- Información para prescribir versión R2/2015_ - SOLID 1000555840 Jun 2014

-Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Advertencias:

Hepatotoxicidad:

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico. Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de

Acta No. 02 de 2015

Página 479 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher Syndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproate y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desordenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desordenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegia, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnostico de dichos desordenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis:

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un redesafío con el valproato.

En los estudios clínicos, hubo dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2.416 pacientes, representando 1.044 paciente-años de experiencia. Los pacientes y

guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

Trastornos del ciclo de la urea:

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Antes de comenzar la terapia del valproato, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD: 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma; 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas; 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD. Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento y pensamientos suicidas:

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado. El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento.

Al prescribir el divalproato sódico o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas. Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar. Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse. Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud.

Interacción con antibióticos Carbapenem:

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valproico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem.

La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valproico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos:

En un estudio doble ciego, multicéntrico del valproato en pacientes ancianos con demencia (con edad promedio de 83 años de edad), las dosis aumentaron a 125 mg/día hasta una dosis objetivo de 20 mg/kg/día. Una proporción significativamente mayor de pacientes con valproato tuvo somnolencia en comparación con el placebo y aunque no tuvo poder estadístico, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación.

Las interrupciones de la terapia por somnolencia también fueron significativamente superiores que con el placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), hubo una reducida ingesta nutricional asociada con una pérdida de peso. Se observó una tendencia en los pacientes que experimentaron estos eventos con una concentración basal de albúmina inferior, menor eliminación de valproato y un BUN superior. En pacientes de edad avanzada, la dosis debe

aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia:

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En un estudio clínico del divalproato sódico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente una dosis de 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuó el tratamiento y su recuento de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato $\geq 110 \mu g/mL$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu g/mL$ (en varones). En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Mujeres con potencial de quedar embarazadas:

Debido al riesgo del feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural) el ácido valproico debe ser considerado en mujeres con potencial de quedar embarazadas solamente que el riesgo haya sido extensamente discutida con la paciente y sopesada versus los beneficios potenciales del tratamiento.

Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato es considerado para tratar una condición que usualmente no este asociada con lesión permanente o muerte (ej: migraña).

La mujeres con potencial de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan valproato.

Uso en el embarazo:

Desde que el uso del divalproato se ha asociado a ciertos defectos de defectos congénitos, las mujeres en edad reproductiva que estén considerando de uso de divalproato de sodio deben ser aconsejadas acerca de los riesgos asociados al uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

Valproato está contraindicado para la profilaxis de migraña durante el embarazo.

Las mujeres que sufran de epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen quedar embarazadas no deben ser tratadas con valproato a no ser que otras terapias hayan fallado en obtener un adecuado control sintomático o son de otra manera inaceptables. En aquellas mujeres, los beneficios del tratamiento con valproato durante el embarazo aún pesan más que los riesgos.

La medicación antiepiléptica no debe discontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden convulsivo sea tal que no pongan en riesgo para el paciente, discontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no pongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

Advertencias y precauciones:

Hiperamonemia:

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato. Las intervenciones apropiadas para manejar la hiperamonemia debe iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea.

Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, discontinuar la terapia con valproato debe considerarse.

Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato:

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia.

Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valproico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles.

Hipotermia :

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato. Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

Atrofia Cerebral:

Existen reportes postmercado de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

Advertencias y precauciones generales:

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban divalproato sódico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

En un estudio clínico del divalproato sódico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor del recuento de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/\text{L}$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuó el tratamiento y el recuento

de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato $\geq 110 \mu\text{g/mL}$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu\text{g/mL}$ (en varones).

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el divalproato sódico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiolisis cuando se toma valproato.

Reacciones de hipersensibilidad multiórgano:

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40). Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no

exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorrenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes:

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el divalproato sódico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el divalproato sódico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea. Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

Uso pediátrico:

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valproico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato de sodio en ratas neonatas (de 4 días de edad) y en ratas juveniles (14 días de edad), son similares a las observadas en las ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado resultados adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas juveniles y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatas. Estos hallazgos se produjeron a la dosis de 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la máxima dosis diaria humana recomendada, sobre una base de mg/m². No se observaron estos hallazgos a la dosis de 90 mg/kg ni al 40% de la máxima dosis diaria humana, sobre una base de mg/m².

Uso geriátrico:

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego prospectivos, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

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 Precauciones y Advertencias

-Inserto versión R2/2015_ - SOLID 1000555840 Jun 2014

-Información para prescribir versión R2/2015_ - SOLID 1000555840 Jun 2014

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad:

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico. Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato

sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher Syndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproate y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desordenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desordenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desordenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis:

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han

ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un redesafío con el valproato.

En los estudios clínicos, hubo dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2.416 pacientes, representando 1.044 paciente-años de experiencia. Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

Trastornos del ciclo de la urea:

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Antes de comenzar la terapia del valproato, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD: 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma; 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas; 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD. Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento y pensamientos suicidas:

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado. El riesgo relativo de

pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento.

Al prescribir el divalproato sódico o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas. Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar. Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse. Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud.

Interacción con antibióticos Carbapenem:

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valproico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem.

La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valproico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos:

En un estudio doble ciego, multicéntrico del valproato en pacientes ancianos con demencia (con edad promedio de 83 años de edad), las dosis aumentaron a 125 mg/día hasta una dosis objetivo de 20 mg/kg/día. Una proporción

significativamente mayor de pacientes con valproato tuvo somnolencia en comparación con el placebo y aunque no tuvo poder estadístico, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación.

Las interrupciones de la terapia por somnolencia también fueron significativamente superiores que con el placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), hubo una reducida ingesta nutricional asociada con una pérdida de peso. Se observó una tendencia en los pacientes que experimentaron estos eventos con una concentración basal de albúmina inferior, menor eliminación de valproato y un BUN superior. En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia:

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En un estudio clínico del divalproato sódico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente una dosis de 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuó el tratamiento y su recuento de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato $\geq 110 \mu g/mL$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu g/mL$ (en varones). En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Mujeres con potencial de quedar embarazadas:

Debido al riesgo del feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural) el ácido valproico debe ser considerado en mujeres con potencial de quedar embarazadas solamente que el riesgo haya sido extensamente discutida con la paciente y sopesada versus los beneficios potenciales del tratamiento.

Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato es considerado para tratar una condición que usualmente no esta asociada con lesión permanente o muerte (ej: migraña).

Las mujeres con potencial de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan valproato.

Uso en el embarazo:

Desde que el uso del divalproato se ha asociado a ciertos defectos de defectos congénitos, las mujeres en edad reproductiva que estén considerando de uso de divalproato de sodio deben ser aconsejadas acerca de los riesgos asociados al uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

Valproato está contraindicado para la profilaxis de migraña durante el embarazo.

La mujeres que sufran de epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen quedar embarazadas no deben ser tratadas con valproato a no ser que otras terapias hayan fallado en obtener un adecuado control sintomático o son de otra manera inaceptables. En aquellas mujeres, los beneficios del tratamiento con valproato durante el embarazo aún pesan más que los riesgos.

La medicación antiepiléptica no debe discontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden convulsivo sea tal que no pongan en riesgo para el paciente, discontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no pongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

Advertencias y precauciones:

Hiperamonemia:

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproate y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato. Las intervenciones apropiadas para manejar la

hiperamonemia debe iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea.

Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, discontinuar la terapia con valproato debe considerarse.

Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato:

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia. Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valproico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles.

Hipotermia:

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato. Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

Atrofia Cerebral:

Existen reportes postmercado de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las

funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

Advertencias y precauciones generales:

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban divalproato sódico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

En un estudio clínico del divalproato sódico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor del recuento de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuó el tratamiento y el recuento de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato $\geq 110 \mu g/mL$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu g/mL$ (en varones).

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el divalproato sódico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rhabdomiolisis cuando se toma valproato.

Reacciones de hipersensibilidad multiórgano:

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40). Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes:

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el divalproato sódico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el divalproato sódico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea. Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

Uso pediátrico:

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valproico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato de sodio en ratas neonatas (de 4 días de edad) y en ratas juveniles (14 días de edad), son similares a las observadas en las ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado resultados adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas juveniles y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatas. Estos hallazgos se produjeron a la dosis de 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la máxima dosis diaria humana recomendada, sobre una base de mg/m². No se observaron estos hallazgos a la dosis de 90 mg/kg ni al 40% de la máxima dosis diaria humana, sobre una base de mg/m².

Uso geriátrico:

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego prospectivos, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

3.4.10. VALCOTE "I.V." ACIDO VALPROICO 500 mg/5 mL.

Expediente : 224609
Radicado : 2014152800
Fecha : 2014/11/21
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada vial de 5 mL contiene valproato de sodio equivalente a ácido valproico 500 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: El valproato de sodio inyectable está indicado como una alternativa intravenosa cuando no es factible utilizar temporalmente la vía de administración oral, en las siguientes condiciones:

El valproato de sodio inyectable está indicado como monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que se presentan ya sea en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.

El valproato de sodio inyectable también está indicado para uso como terapia única y como terapia complementaria, en el tratamiento de pacientes con crisis de ausencia simple y compleja y como terapia coadyuvante en pacientes con múltiples tipos de crisis, que incluyen las crisis de ausencia.

Contraindicaciones: El valproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

El valproato sódico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (polg, ej: síndrome de alpers o alpers-huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con polg).

El valproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

El valproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

Valproato sódico está contraindicado para profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas.

El valproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

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.

-Inserto versión R2/2015_ - SOLID 1000555839 Jun 2014

-Información para prescribir versión R2/2015_ - SOLID 1000555839 Jun 2014

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad:

Se presentó insuficiencia hepática, con resultado fatal en pacientes que recibieron ácido valproico. Estos incidentes se presentaron generalmente durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida de síntomas inespecíficos, tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómito. En pacientes con epilepsia, también se puede presentar una pérdida del control de la crisis. Los pacientes deberán ser monitoreados estrechamente por la aparición de estos síntomas. Deberán realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y posteriormente, a intervalos frecuentes, especialmente durante los primeros seis meses de la terapia con el valproato. Los médicos, sin embargo, no deberán confiar únicamente en la bioquímica sérica, dado que estas pruebas pueden no estar anormales en todos los casos, sino que también deberán considerar los resultados de una cuidadosa evaluación de la historia clínica y el examen físico.

Se deberá tener precaución al administrar productos con valproato de sodio a pacientes con un historial de enfermedad hepática previa.

Los pacientes que reciben múltiples agentes anticonvulsivantes, (antiepilépticos) los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos convulsivos severos acompañados por retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica, pueden estar en un riesgo especial. La experiencia ha demostrado que los niños menores de dos años, están en un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando se usa el valproato de sodio en este grupo de pacientes, esto deberá hacerse con extrema cautela y como agente único. Se deberán sopesar los beneficios de la terapia frente a los riesgos.

El uso del valproato de sodio no ha sido estudiado en niños menores de dos años de edad. En niños mayores, la experiencia en epilepsia con productos a base de valproato, ha mostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal se reduce considerablemente en los grupos de pacientes progresivamente mayores.

El fármaco deberá discontinuarse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechada o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher Síndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa γ mitocondrial (POLG) (ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desordenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis:

Se han reportado casos de pancreatitis con amenaza a la vida, tanto en niños como en adultos que recibieron valproato. Algunos de estos casos se han descrito como hemorrágicos con progresión rápida desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos ocurrieron poco después del uso inicial, así como después de muchos años de uso. La tasa basada en los casos reportados excede la esperada para la población general y ha habido casos en los cuales la pancreatitis recurrió después de un nuevo tratamiento con valproato. En los estudios clínicos, hubo dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2,416 pacientes, representando 1,044 pacientes-años de experiencia.

Se deberá alertar a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, náusea, vómito y/o anorexia, pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren de rápida evaluación médica. Si se diagnostica pancreatitis, generalmente se deberá discontinuar el valproato. Deberá iniciarse tratamiento alternativo para la condición médica subyacente, según indicación clínica.

Trastornos del ciclo de la urea (TCU):

Se ha reportado encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, luego de la iniciación de la terapia con valproato, en pacientes con trastornos del ciclo de la urea,

un grupo de anormalidades genéticas poco comunes, particularmente por deficiencia de la ornitina trans-carbamilasa.

Antes de comenzar la terapia con valproato, debiera ser considerada una evaluación por TCU en los siguientes pacientes: 1) aquellos con antecedentes de coma o encefalopatía inexplicable, encefalopatía asociada con carga proteica, encefalopatía relacionada con embarazo o post parto, retraso mental inexplicable o historia de glutamina o amonio plasmático elevado; 2) aquellos con letargo y vómitos cíclicos, episodios de irritabilidad extrema, ataxia, bajo nitrógeno de urea en sangre (BUN), supresión proteica; 3) aquellos con antecedentes familiares de TCU o antecedentes familiares de muertes inexplicables en niños (particularmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de TCU. Los pacientes que desarrollan síntomas de encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con el valproato, deben recibir rápido tratamiento (incluyendo discontinuación de la terapia con el valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento e ideas suicidas:

Se ha reportado un incremento en el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas, en pacientes que toman un (FAEs) para cualquier indicación. Se observó aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con los FAEs antes de una semana luego del comienzo del tratamiento y persistió durante el tratamiento evaluado. El riesgo relativo por pensamiento o comportamiento suicida, fue más alto en los estudios clínicos para epilepsia que en los estudios clínicos para condiciones psiquiátricas u otras condiciones, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.

Los pacientes tratados con un FAE para cualquier indicación deben ser vigilados por la aparición o el empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o de comportamiento.

Cualquiera que considere la prescripción del valproato de sodio inyectable o cualquier otro FAE, debe sopesar el riesgo de los pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben los FAEs, están en sí mismo asociadas con morbilidad y con un incremento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Si los pensamientos y comportamientos suicidas surgen durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas, en cualquier paciente dado, puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Los pacientes, sus cuidadores y sus familias deben ser advertidos que los FAE aumenta el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alertas por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento o aparición de ideas suicidas, comportamiento suicida o pensamientos para autolesión. Toda conducta preocupante debe reportarse inmediatamente a los profesionales en atención médica.

Interacción con los antibióticos tipo Carbapenem:

Los antibióticos tipo carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, resultando en pérdida del control de la crisis. Las concentraciones séricas del ácido valproico, deben controlarse frecuentemente después de iniciar la terapia con los antibióticos carbapenem. Debe considerarse una terapia alterna antibacteriana o anticonvulsiva, si las concentraciones del ácido valproico en suero bajan significativamente o si se deteriora el control de la crisis.

Somnolencia en los ancianos:

En un estudio multicentrico, doble ciego del valproato en pacientes de edad avanzada con demencia (edad promedio de 83 años), las dosis aumentaron en 125 mg/día hasta una dosis propuesta de 20 mg/Kg/día.

Una proporción más alta de pacientes con valproato presentó somnolencia, en comparación con el placebo y aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación. Las discontinuaciones por somnolencia también fueron significativamente superiores que con el placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), se asoció con una menor ingesta nutricional y pérdida de peso. Había una tendencia en los pacientes que experimentaron estos eventos ya que presentaban una menor concentración basal de albúmina, menor depuración del valproato y BUN más alto. En los pacientes ancianos, la dosificación debería aumentarse más lentamente y con monitoreo frecuente de la ingesta de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Se deberá considerar la reducción de la dosis o la discontinuación del valproato en pacientes con una menor ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia.

Trombocitopenia:

La frecuencia de efectos adversos (especialmente niveles elevados de enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede tener relación con la dosis. En un estudio clínico del divalproato de sodio como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes

(27%) que recibieron aproximadamente 50 mg/Kg/día, en promedio, tuvieron al menos una cifra de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuaron el tratamiento, retornando el recuento de plaquetas a niveles normales. En los pacientes restantes, el recuento de plaquetas se normalizó mientras se continuaba con el tratamiento. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones del valproato $\geq 110 \mu\text{g/mL}$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu\text{g/mL}$ (en hombres). El beneficio terapéutico, que puede acompañar las dosis más altas, debería por lo tanto ser sopesado frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Crisis post-traumáticas:

Se realizó un estudio para evaluar el efecto del valproato, administrado por vía intravenosa (IV), en la prevención de las crisis post-traumáticas en pacientes con trauma agudo de cráneo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir valproato IV, administrado por una semana (seguido por productos orales de valproato, ya fuera por uno o seis meses, según la asignación aleatoria al tratamiento) o fenitoína IV, administrada por una semana (seguida por el placebo).

En este estudio se encontró que la incidencia de muerte fue mayor en los dos grupos asignados al tratamiento con valproato, comparada con la tasa de los pacientes asignados al grupo de tratamiento con fenitoína IV (13% versus 8.5%, respectivamente).

Muchos de estos pacientes estuvieron críticamente enfermos, con lesiones múltiples y/o severas y la evaluación de las causas de muerte no sugirió ninguna causa específica relacionada con el fármaco. Además, en ausencia de un control concomitante con placebo, durante la semana inicial de la terapia endovenosa, es imposible determinar si la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con valproato, fue mayor o menor que la que se esperaba en un grupo similar, no tratado con valproato, o si la tasa observada en los pacientes tratados con fenitoína IV, fue inferior de lo que se esperaba. No obstante, hasta que no se cuente con más información, es prudente no utilizar el valproato de sodio en pacientes con trauma agudo de cráneo para la profilaxis de las crisis post-traumáticas.

Mujeres con potencial de quedar embarazadas:

Debido al riesgo del feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural) el ácido valproico debe ser considerado en mujeres con potencial de quedar embarazadas solamente que el riesgo haya sido extensamente discutida con la paciente y sopesada versus los beneficios potenciales del tratamiento.

Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato es considerado para tratar una condición que usualmente no este asociada con lesión permanente o muerte (ej: migraña).

La mujeres con potencial de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan valproato.

Uso en el embarazo:

Desde que el uso del divalproato se ha asociado a ciertos defectos de defectos congénitos, las mujeres en edad reproductiva que estén considerando de uso de divalproato de sodio deben ser aconsejadas acerca de los riesgos asociados al uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

Valproato está contraindicado para la profilaxis de migraña durante el embarazo.

La mujeres que sufran de epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen quedar embarazadas no deben ser tratadas con valproato a no ser que otras terapias hayan fallado en obtener un adecuado control sintomático o son de otra manera inaceptables. En aquellas mujeres, los beneficios del tratamiento con valproato durante el embarazo aún pesan más que los riesgos.

La medicación antiepiléptica no debe discontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden convulsivo sea tal que no pongan en riesgo para el paciente, discontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no pongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

Hiperamonemia:

Se ha reportado hiperamonemia, en asociación con la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de la función hepática normales. En pacientes que desarrollan episodios inexplicables de letargo y vómitos o cambios en su estado mental, debería ser considerada la encefalopatía hiperamonémica y medir el nivel de amonio. También debe considerarse la hiperamonemia en pacientes que presentan hipotermia. Si el amonio aumenta, la terapia de valproato debe ser discontinuada. Deben iniciarse intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia y dichos pacientes deben someterse a investigación por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Las elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan requieren estrecho control de los niveles de amonio plasmáticos. Si la elevación persiste, se debe considerar la discontinuación de la terapia con el valproato.

Hiperamonemia y encefalopatía asociada al uso concomitante del Topiramato:

La administración concomitante del topiramato y del ácido valproico ha sido asociada con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en los pacientes que han tolerado cualquiera de estos fármacos solos. En los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica, a menudo se incluyen alteraciones agudas en el nivel de la conciencia y/o en la función cognitiva, con letargo o vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos disminuyeron con la discontinuación de cualquiera de los fármacos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética.

No se sabe si la monoterapia del topiramato se asocia con la hiperamonemia.

Los pacientes con fallas innatas del metabolismo o reducción de la actividad mitocondrial hepática, pueden estar en un riesgo mayor de hiperamonemia, con o sin encefalopatía. Aunque no haya sido estudiada, una interacción del topiramato y el ácido valproico puede exacerbar los defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles.

Hipotermia:

La hipotermia, definida como una baja no intencional en la temperatura del cuerpo $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato, tanto en combinación, como en la ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa también puede ocurrir en pacientes que usan topiramato concomitantemente con valproato, después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de incrementar la dosis diaria del topiramato.

Debe considerarse la interrupción del valproato en pacientes que desarrollan hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas, incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas de órganos principales, tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir el análisis de los niveles de amonio en sangre.

Atrofia Cerebral:

Existen reportes pos mercadeo de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

General:

Acta No. 02 de 2015

Página 507 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Debido a reportes de trombocitopenia, se recomiendan pruebas de inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria y de los parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, fibrinógeno bajo), recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación, antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciben valproato de sodio sean vigilados con recuento de plaquetas y parámetros de coagulación, antes de una cirugía planeada. En un estudio clínico del divalproato de sodio como monoterapia, en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron aproximadamente 50 mg/Kg/día en promedio, presentaron al menos una cifra de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$.

Aproximadamente la mitad de estos pacientes había discontinuado el tratamiento con el retorno de los recuentos de plaquetas a la normalidad.

En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con la continuación del tratamiento. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato $\geq 110 \mu g/mL$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu g/mL$ (en hombres). La evidencia de hemorragia, hematomas o trastorno de la hemostasis/coagulación, es una indicación para la reducción de la dosificación o la discontinuación de la terapia.

Dado que el valproato de sodio puede interactuar con fármacos de administración concomitante, capaces de inducción enzimática, se recomienda la realización de determinaciones periódicas de la concentración plasmática del valproato y de los fármacos concomitantes, durante el curso temprano de la terapia.

El valproato se elimina parcialmente en la orina como un ceto-metabolito lo cual puede conducir a una interpretación falsa de la prueba de cetona en orina.

Existen reportes de pruebas alteradas de la función tiroidea asociadas con el valproato. La significancia clínica de las mismas se desconoce.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hubiera, se desconoce. Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral supresora máxima. A pesar de eso, se deberán tener presente estos datos, al interpretar los resultados del control regular de la carga viral, en pacientes infectados con el VIH que están recibiendo valproato o al realizar el seguimiento clínico de los pacientes infectados con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiolisis cuando se toma valproato.

Reacción de hipersensibilidad multi-órgano:

Acta No. 02 de 2015

Página 508 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Raramente se han reportado reacciones de hipersensibilidad multi-órgano, en asociación temporal cercana después del inicio de la terapia con valproato, en pacientes adultos y pediátricos (el tiempo promedio para la detección es de 21 días; rango 1 a 40). Aunque ha habido un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se reportó al menos una muerte.

Los signos y síntomas de estos trastornos eran diversos; sin embargo, los pacientes usualmente, aunque no exclusivamente, se presentaban con fiebre y erupción cutánea, asociados con el compromiso de otro sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatías, hepatitis, anormalidades en las pruebas de la función hepática, anormalidades hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorrenal, artralgia y astenia. Debido a que la expresión del trastorno es variable, pueden ocurrir otros signos y síntomas en los órganos, no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, el valproato se debe discontinuar y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque la existencia de sensibilidad cruzada con otros fármacos que producen este síndrome es confusa, la experiencia entre los fármacos asociados con hipersensibilidad multiorgánica sería una posibilidad.

Información para los pacientes:

Se deberá informar a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, náusea, vómito y/o anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis, por consiguiente requieren de una pronta evaluación médica adicional.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser informados sobre los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica e indicarles que deben informar al médico si se presenta alguno de estos síntomas.

Dado que el valproato de sodio puede producir depresión del sistema nervioso central (SNC), especialmente al ser combinado con otro depresor del SNC (por ejemplo, el alcohol), se deberá recomendar a los pacientes que no realicen actividades riesgosas, como conducir un vehículo u operar máquinas peligrosas, hasta que se demuestre que no sufren de somnolencia con el fármaco.

Uso pediátrico:

La experiencia con el valproato oral ha indicado que los niños menores de dos años, presentan un considerable mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. No se ha estudiado la seguridad del valproato de sodio inyectable en niños menores de dos años de edad. Cuando se decide utilizar el valproato de sodio inyectable en este grupo de pacientes, deberá administrarse con extrema cautela y como agente único. Los beneficios de la terapia deberán ser sopesados frente a los riesgos.

En niños mayores de 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal se reduce considerablemente en grupos de niños progresivamente mayores.

Los niños más jóvenes, especialmente aquellos que reciben fármacos inductores de las enzimas, podrán requerir dosis de mantenimiento más elevadas para obtener las concentraciones propuestas del ácido valproico no ligado y total.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones plasmáticas totales del ácido valproico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en niños, deberá incluir la consideración de los factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a las proteínas.

En los estudios clínicos no se identificaron preocupaciones con respecto a la seguridad en los 24 pacientes de 2 a 17 años, que recibieron el valproato de sodio inyectable.

La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato de sodio en ratas recién nacidas (4 días de edad) y jóvenes (14 días de edad) son similares a las observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado hallazgos adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas jóvenes y alteraciones renales y displasia retinal en ratas recién nacidas. Estos hallazgos ocurrieron a la dosis de 240 mg/Kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos, sobre una base de mg/m².

No se observaron estos hallazgos a la dosis de 90 mg/Kg, o 40% de la dosis diaria máxima en humanos, sobre una base de mg/m².

Uso geriátrico:

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego, prospectivos, sobre manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un porcentaje más alto de pacientes mayores de 65 años de edad reportó lesiones accidentales, infección, dolor, somnolencia y temblor. La discontinuación del valproato estuvo asociada ocasionalmente con estos últimos dos eventos. No está claro si estos eventos indican un riesgo adicional o si resultan de enfermedades médicas preexistentes y del uso simultáneo de medicamentos entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes ancianos con demencia reveló somnolencia relacionada con el fármaco y discontinuación por somnolencia. En estos pacientes se deberá reducir la dosis de inicio y se deberá considerar una reducción de la dosificación o la discontinuación del fármaco en pacientes con somnolencia excesiva.

En los estudios clínicos no se identificaron preocupaciones con respecto a la seguridad, en los 19 pacientes mayores a 65 años de edad que estaban recibiendo el valproato de sodio.

Este medicamento contiene 3.5 mmol (141mg) de Hidróxido de sodio por dosis. Esto debe ser tomado en consideración en los pacientes en dieta controlada de Sodio

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

- Modificación en Precauciones y advertencias.
- Inserto versión R2/2015_ - SOLID 1000555839 Jun 2014
- Información para prescribir versión R2/2015_ - SOLID 1000555839 Jun 2014

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad:

Se presentó insuficiencia hepática, con resultado fatal en pacientes que recibieron ácido valpróico. Estos incidentes se presentaron generalmente durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida de síntomas inespecíficos, tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómito. En pacientes con epilepsia, también se puede presentar una pérdida del control de la crisis. Los pacientes deberán ser monitoreados estrechamente por la aparición de estos síntomas. Deberán realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y posteriormente, a intervalos frecuentes, especialmente durante los primeros seis meses de la terapia con el valproato. Los médicos, sin embargo, no deberán confiar únicamente en la bioquímica sérica, dado que estas pruebas pueden no estar anormales en todos los casos, sino que también deberán considerar los resultados de una cuidadosa evaluación de la historia clínica y el examen físico. Se deberá tener precaución al administrar productos con valproato de sodio a pacientes con un historial de enfermedad hepática previa.

Los pacientes que reciben múltiples agentes anticonvulsivantes, (antiepilépticos) los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos convulsivos severos acompañados por retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica, pueden estar en un riesgo especial. La experiencia ha demostrado que los niños menores de dos años, están en un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando se usa el valproato de sodio en este grupo de pacientes, esto deberá hacerse con extrema cautela y

como agente único. Se deberán sopesar los beneficios de la terapia frente a los riesgos.

El uso del valproato de sodio no ha sido estudiado en niños menores de dos años de edad. En niños mayores, la experiencia en epilepsia con productos a base de valproato, ha mostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal se reduce considerablemente en los grupos de pacientes progresivamente mayores.

El fármaco deberá discontinuarse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechada o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher Síndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplejía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desordenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis:

Se han reportado casos de pancreatitis con amenaza a la vida, tanto en niños como en adultos que recibieron valproato. Algunos de estos casos se han descrito como hemorrágicos con progresión rápida desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos ocurrieron poco después del uso inicial, así como después de muchos años de uso. La tasa basada en los casos reportados excede la esperada para la población general y ha habido casos en los cuales la pancreatitis recurrió después de un nuevo tratamiento con valproato. En los estudios clínicos, hubo dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2,416 pacientes, representando 1,044 pacientes-años de experiencia.

Se deberá alertar a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, náusea, vómito y/o anorexia, pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren de rápida evaluación médica. Si se diagnostica pancreatitis, generalmente se deberá discontinuar el valproato. Deberá iniciarse tratamiento alternativo para la condición médica subyacente, según indicación clínica.

Trastornos del ciclo de la urea (TCU):

Se ha reportado encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, luego de la iniciación de la terapia con valproato, en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente por deficiencia de la ornitina trans-carbamilasa.

Antes de comenzar la terapia con valproato, debiera ser considerada una evaluación por TCU en los siguientes pacientes: 1) aquellos con antecedentes de coma o encefalopatía inexplicable, encefalopatía asociada con carga proteica, encefalopatía relacionada con embarazo o post parto, retraso mental inexplicable o historia de glutamina o amonio plasmático elevado; 2) aquellos con letargo y vómitos cíclicos, episodios de irritabilidad extrema, ataxia, bajo nitrógeno de urea en sangre (BUN), supresión proteica; 3) aquellos con antecedentes familiares de TCU o antecedentes familiares de muertes inexplicables en niños (particularmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de TCU. Los pacientes que desarrollan síntomas de encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con el valproato, deben recibir rápido tratamiento (incluyendo discontinuación de la terapia con el valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento e ideas suicidas:

Se ha reportado un incremento en el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas, en pacientes que toman un (FAEs) para cualquier indicación. Se observó aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con

los FAEs antes de una semana luego del comienzo del tratamiento y persistió durante el tratamiento evaluado. El riesgo relativo por pensamiento o comportamiento suicida, fue más alto en los estudios clínicos para epilepsia que en los estudios clínicos para condiciones psiquiátricas u otras condiciones, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.

Los pacientes tratados con un FAE para cualquier indicación deben ser vigilados por la aparición o el empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o de comportamiento.

Cualquiera que considere la prescripción del valproato de sodio inyectable o cualquier otro FAE, debe sopesar el riesgo de los pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben los FAEs, están en sí mismo asociadas con morbilidad y con un incremento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Si los pensamientos y comportamientos suicidas surgen durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas, en cualquier paciente dado, puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Los pacientes, sus cuidadores y sus familias deben ser advertidos que los FAE aumenta el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alertas por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento o aparición de ideas suicidas, comportamiento suicida o pensamientos para autolesión. Toda conducta preocupante debe reportarse inmediatamente a los profesionales en atención médica.

Interacción con los antibióticos tipo Carbapenem:

Los antibióticos tipo carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, resultando en pérdida del control de la crisis. Las concentraciones séricas del ácido valproico, deben controlarse frecuentemente después de iniciar la terapia con los antibióticos carbapenem. Debe considerarse una terapia alterna antibacteriana o anticonvulsiva, si las concentraciones del ácido valproico en suero bajan significativamente o si se deteriora el control de la crisis.

Somnolencia en los ancianos:

En un estudio multicéntrico, doble ciego del valproato en pacientes de edad avanzada con demencia (edad promedio de 83 años), las dosis aumentaron en 125 mg/día hasta una dosis propuesta de 20 mg/Kg/día.

Una proporción más alta de pacientes con valproato presentó somnolencia, en comparación con el placebo y aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación. Las discontinuaciones por somnolencia también fueron significativamente superiores que con el placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), se asoció con una menor ingesta nutricional y pérdida de peso. Había una tendencia en los pacientes que experimentaron estos eventos ya que presentaban una menor concentración basal de albúmina, menor depuración del valproato y BUN más alto. En los pacientes ancianos, la dosificación debería aumentarse más lentamente y con monitoreo frecuente de la ingesta de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Se deberá considerar la reducción de la dosis o la discontinuación del valproato en pacientes con una menor ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia.

Trombocitopenia:

La frecuencia de efectos adversos (especialmente niveles elevados de enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede tener relación con la dosis. En un estudio clínico del divalproato de sodio como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron aproximadamente 50 mg/Kg/día, en promedio, tuvieron al menos una cifra de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuaron el tratamiento, retornando el recuento de plaquetas a niveles normales. En los pacientes restantes, el recuento de plaquetas se normalizó mientras se continuaba con el tratamiento. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones del valproato $\geq 110 \mu g/mL$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu g/mL$ (en hombres). El beneficio terapéutico, que puede acompañar las dosis más altas, debería por lo tanto ser sopesado frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Crisis post-traumáticas:

Se realizó un estudio para evaluar el efecto del valproato, administrado por vía intravenosa (IV), en la prevención de las crisis post-traumáticas en pacientes con trauma agudo de cráneo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir valproato IV, administrado por una semana (seguido por productos orales

de valproato, ya fuera por uno o seis meses, según la asignación aleatoria al tratamiento) o fenitoína IV, administrada por una semana (seguida por el placebo).

En este estudio se encontró que la incidencia de muerte fue mayor en los dos grupos asignados al tratamiento con valproato, comparada con la tasa de los pacientes asignados al grupo de tratamiento con fenitoína IV (13% versus 8.5%, respectivamente).

Muchos de estos pacientes estuvieron críticamente enfermos, con lesiones múltiples y/o severas y la evaluación de las causas de muerte no sugirió ninguna causa específica relacionada con el fármaco. Además, en ausencia de un control concomitante con placebo, durante la semana inicial de la terapia endovenosa, es imposible determinar si la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con valproato, fue mayor o menor que la que se esperaba en un grupo similar, no tratado con valproato, o si la tasa observada en los pacientes tratados con fenitoína IV, fue inferior de lo que se esperaba. No obstante, hasta que no se cuente con más información, es prudente no utilizar el valproato de sodio en pacientes con trauma agudo de cráneo para la profilaxis de las crisis post-traumáticas.

Mujeres con potencial de quedar embarazadas:

Debido al riesgo del feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural) el ácido valproico debe ser considerado en mujeres con potencial de quedar embarazadas solamente que el riesgo haya sido extensamente discutida con la paciente y sopesada versus los beneficios potenciales del tratamiento.

Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato es considerado para tratar una condición que usualmente no este asociada con lesión permanente o muerte (ej: migraña).

La mujeres con potencial de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan valproato.

Uso en el embarazo:

Desde que el uso del divalproato se ha asociado a ciertos defectos de defectos congénitos, las mujeres en edad reproductiva que estén considerando de uso de divalproato de sodio deben ser aconsejadas acerca de los riesgos asociados al uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

Valproato está contraindicado para la profilaxis de migraña durante el embarazo.

La mujeres que sufran de epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen quedar embarazadas no deben ser tratadas con valproato a no ser que

otras terapias hayan fallado en obtener un adecuado control sintomático o son de otra manera inaceptables. En aquellas mujeres, los beneficios del tratamiento con valproato durante el embarazo aún pesan más que los riesgos.

La medicación antiepiléptica no debe discontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden convulsivo sea tal que no pongan en riesgo para el paciente, discontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no pongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

Hiperamonemia:

Se ha reportado hiperamonemia, en asociación con la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de la función hepática normales. En pacientes que desarrollan episodios inexplicables de letargo y vómitos o cambios en su estado mental, debería ser considerada la encefalopatía hiperamonémica y medir el nivel de amonio. También debe considerarse la hiperamonemia en pacientes que presentan hipotermia. Si el amonio aumenta, la terapia de valproato debe ser discontinuada. Deben iniciarse intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia y dichos pacientes deben someterse a investigación por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Las elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan requieren estrecho control de los niveles de amonio plasmáticos. Si la elevación persiste, se debe considerar la discontinuación de la terapia con el valproato.

Hiperamonemia y encefalopatía asociada al uso concomitante del Topiramato:

La administración concomitante del topiramato y del ácido valproico ha sido asociada con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en los pacientes que han tolerado cualquiera de estos fármacos solos. En los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica, a menudo se incluyen alteraciones agudas en el nivel de la conciencia y/o en la función cognitiva, con letargo o vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos disminuyeron con la discontinuación de cualquiera de los fármacos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética.

No se sabe si la monoterapia del topiramato se asocia con la hiperamonemia.

Los pacientes con fallas innatas del metabolismo o reducción de la actividad mitocondrial hepática, pueden estar en un riesgo mayor de hiperamonemia, con o sin encefalopatía. Aunque no haya sido estudiada, una interacción del topiramato y el ácido valproico puede exacerbar los defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles.

Hipotermia:

La hipotermia, definida como una baja no intencional en la temperatura del cuerpo $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato, tanto en combinación, como en la ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa también puede ocurrir en pacientes que usan topiramato concomitantemente con valproato, después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de incrementar la dosis diaria del topiramato.

Debe considerarse la interrupción del valproato en pacientes que desarrollan hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas, incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas de órganos principales, tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir el análisis de los niveles de amonio en sangre.

Atrofia Cerebral:

Existen reportes pos mercadeo de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

General:

Debido a reportes de trombocitopenia, se recomiendan pruebas de inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria y de los parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, fibrinógeno bajo), recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación, antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciben valproato de sodio sean vigilados con recuento de plaquetas y parámetros de coagulación, antes de una cirugía planeada. En un estudio clínico del divalproato de sodio como monoterapia, en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron aproximadamente

50 mg/Kg/día en promedio, presentaron al menos una cifra de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$.

Aproximadamente la mitad de estos pacientes había discontinuado el tratamiento con el retorno de los recuentos de plaquetas a la normalidad.

En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con la continuación del tratamiento. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato $\geq 110 \mu g/mL$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu g/mL$ (en hombres). La evidencia de hemorragia, hematomas o trastorno de la hemostasis/coagulación, es una indicación para la reducción de la dosificación o la discontinuación de la terapia.

Dado que el valproato de sodio puede interactuar con fármacos de administración concomitante, capaces de inducción enzimática, se recomienda la realización de determinaciones periódicas de la concentración plasmática del valproato y de los fármacos concomitantes, durante el curso temprano de la terapia.

El valproato se elimina parcialmente en la orina como un ceto-metabolito lo cual puede conducir a una interpretación falsa de la prueba de cetona en orina.

Existen reportes de pruebas alteradas de la función tiroidea asociadas con el valproato. La significancia clínica de las mismas se desconoce.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hubiera, se desconoce. Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral supresora máxima. A pesar de eso, se deberán tener presente estos datos, al interpretar los resultados del control regular de la carga viral, en pacientes infectados con el VIH que están recibiendo valproato o al realizar el seguimiento clínico de los pacientes infectados con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rhabdomiólisis cuando se toma valproato.

Reacción de hipersensibilidad multi-órgano:

Raramente se han reportado reacciones de hipersensibilidad multi-órgano, en asociación temporal cercana después del inicio de la terapia con valproato, en pacientes adultos y pediátricos (el tiempo promedio para la detección es de 21 días; rango 1 a 40). Aunque ha habido un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se reportó al menos una muerte.

Los signos y síntomas de estos trastornos eran diversos; sin embargo, los pacientes usualmente, aunque no exclusivamente, se presentaban con fiebre y

erupción cutánea, asociados con el compromiso de otro sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatías, hepatitis, anormalidades en las pruebas de la función hepática, anormalidades hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que la expresión del trastorno es variable, pueden ocurrir otros signos y síntomas en los órganos, no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, el valproato se debe discontinuar y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque la existencia de sensibilidad cruzada con otros fármacos que producen este síndrome es confusa, la experiencia entre los fármacos asociados con hipersensibilidad multiorgánica sería una posibilidad.

Información para los pacientes:

Se deberá informar a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, náusea, vómito y/o anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis, por consiguiente requieren de una pronta evaluación médica adicional.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser informados sobre los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica e indicarles que deben informar al médico si se presenta alguno de estos síntomas.

Dado que el valproato de sodio puede producir depresión del sistema nervioso central (SNC), especialmente al ser combinado con otro depresor del SNC (por ejemplo, el alcohol), se deberá recomendar a los pacientes que no realicen actividades riesgosas, como conducir un vehículo u operar máquinas peligrosas, hasta que se demuestre que no sufren de somnolencia con el fármaco.

Uso pediátrico:

La experiencia con el valproato oral ha indicado que los niños menores de dos años, presentan un considerable mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. No se ha estudiado la seguridad del valproato de sodio inyectable en niños menores de dos años de edad. Cuando se decide utilizar el valproato de sodio inyectable en este grupo de pacientes, deberá administrarse con extrema cautela y como agente único. Los beneficios de la terapia deberán ser sopesados frente a los riesgos.

En niños mayores de 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal se reduce considerablemente en grupos de niños progresivamente mayores.

Los niños más jóvenes, especialmente aquellos que reciben fármacos inductores de las enzimas, podrán requerir dosis de mantenimiento más elevadas para obtener las concentraciones propuestas del ácido valproico no ligado y total.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones plasmáticas totales del ácido valproico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en niños, deberá incluir la consideración de los factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a las proteínas.

En los estudios clínicos no se identificaron preocupaciones con respecto a la seguridad en los 24 pacientes de 2 a 17 años, que recibieron el valproato de sodio inyectable.

La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato de sodio en ratas recién nacidas (4 días de edad) y jóvenes (14 días de edad) son similares a las observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado hallazgos adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas jóvenes y alteraciones renales y displasia retinal en ratas recién nacidas. Estos hallazgos ocurrieron a la dosis de 240 mg/Kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos, sobre una base de mg/m².

No se observaron estos hallazgos a la dosis de 90 mg/Kg, o 40% de la dosis diaria máxima en humanos, sobre una base de mg/m².

Uso geriátrico:

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego, prospectivos, sobre manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un porcentaje más alto de pacientes mayores de 65 años de edad reportó lesiones accidentales, infección, dolor, somnolencia y temblor. La discontinuación del valproato estuvo asociada ocasionalmente con estos últimos dos eventos. No está claro si estos eventos indican un riesgo adicional o si resultan de enfermedades médicas preexistentes y del uso simultáneo de medicamentos entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes ancianos con demencia reveló somnolencia relacionada con el fármaco y discontinuación por somnolencia. En estos pacientes se deberá reducir la dosis de inicio y se deberá considerar una reducción de la dosificación o la discontinuación del fármaco en pacientes con somnolencia excesiva.

En los estudios clínicos no se identificaron preocupaciones con respecto a la seguridad, en los 19 pacientes mayores a 65 años de edad que estaban recibiendo el valproato de sodio.

Este medicamento contiene 3.5 mmol (141mg) de Hidróxido de sodio por dosis. Esto debe ser tomado en consideración en los pacientes en dieta controlada de Sodio

**3.4.11. VALCOTE® 250 mg TABLETAS CON CUBIERTA ENTERICA
VALCOTE® 500 mg**

Expediente : 93689/104739
Radicado : 2014152792/2014152797
Fecha : 2014/11/21
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 296,06 mg de divalproato sódico equivalente a 250 mg de ácido valproico

Cada tableta contiene 538,1mg de divalproato sódico equivalente a 500 mg de ácido valproico

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.

Terapia coadyuvante y única en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas y complementariamente en los pacientes con múltiples tipos de crisis que incluyen las crisis de ausencia.

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.

Profilaxis de cefaleas del tipo migraña.

Contraindicaciones: - El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico/ valproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

- El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la dna polimerasa mitocondrial (polg, ej: síndrome de alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con polg).

- El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

- El divalproato sódico/ valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.
- Divalproato de sodio/ valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado para profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

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 Precauciones o Advertencias
- Inserto versión R2/2015_ - SOLID 1000555842 Jun 2014
- Información para prescribir versión R2/2015_ - SOLID 1000555842 Jun 2014

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad:

Se presentó insuficiencia hepática, con resultado fatal en pacientes que recibieron ácido valproico. Estos incidentes se presentaron generalmente durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida de síntomas inespecíficos, tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómito. En pacientes con epilepsia, también se puede presentar una pérdida del control de la crisis. Los pacientes deberán ser monitoreados estrechamente por la aparición de estos síntomas. Deberán realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y posteriormente, a intervalos frecuentes, especialmente durante los primeros seis meses de la terapia con el valproato. Los médicos, sin embargo, no deberán confiar únicamente en la bioquímica sérica, dado que estas pruebas pueden no estar anormales en todos los casos, sino que también deberán considerar los resultados de una cuidadosa evaluación de la historia clínica y el examen físico.

Se deberá tener precaución al administrar productos con valproato de sodio a pacientes con un historial de enfermedad hepática previa.

Los pacientes que reciben múltiples agentes anticonvulsivantes, (antiepilepticos) los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos convulsivos severos acompañados por retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica, pueden estar en un riesgo especial. La experiencia ha demostrado que los niños menores de dos años, están en un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando se usa el valproato de sodio en este grupo de pacientes, esto deberá hacerse

Acta No. 02 de 2015

Página 523 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

con extrema cautela y como agente único. Se deberán sopesar los beneficios de la terapia frente a los riesgos.

El uso del valproato de sodio no ha sido estudiado en niños menores de dos años de edad. En niños mayores, la experiencia en epilepsia con productos a base de valproato, ha mostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal se reduce considerablemente en los grupos de pacientes progresivamente mayores.

El fármaco deberá discontinuarse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechada o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desórdenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial γ (POLG; ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher Syndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa γ mitocondrial (POLG) (ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplejía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desórdenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis:

Se han reportado casos de pancreatitis con amenaza a la vida, tanto en niños como en adultos que recibieron valproato. Algunos de estos casos se han descrito como

hemorrágicos con progresión rápida desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos ocurrieron poco después del uso inicial, así como después de muchos años de uso. La tasa basada en los casos reportados excede la esperada para la población general y ha habido casos en los cuales la pancreatitis recurrió después de un nuevo tratamiento con valproato. En los estudios clínicos, hubo dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2,416 pacientes, representando 1,044 pacientes-años de experiencia.

Se deberá alertar a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, náusea, vómito y/o anorexia, pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren de rápida evaluación médica. Si se diagnostica pancreatitis, generalmente se deberá discontinuar el valproato. Deberá iniciarse tratamiento alternativo para la condición médica subyacente, según indicación clínica.

Trastornos del ciclo de la urea (TCU):

Se ha reportado encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, luego de la iniciación de la terapia con valproato, en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anormalidades genéticas poco comunes, particularmente por deficiencia de la ornitina trans-carbamilasa.

Antes de comenzar la terapia con valproato, debiera ser considerada una evaluación por TCU en los siguientes pacientes: 1) aquellos con antecedentes de coma o encefalopatía inexplicable, encefalopatía asociada con carga proteica, encefalopatía relacionada con embarazo o post parto, retraso mental inexplicable o historia de glutamina o amonio plasmático elevado; 2) aquellos con letargo y vómitos cíclicos, episodios de irritabilidad extrema, ataxia, bajo nitrógeno de urea en sangre (BUN), supresión proteica; 3) aquellos con antecedentes familiares de TCU o antecedentes familiares de muertes inexplicables en niños (particularmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de TCU. Los pacientes que desarrollan síntomas de encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con el valproato, deben recibir rápido tratamiento (incluyendo discontinuación de la terapia con el valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento e ideas suicidas:

Se ha reportado un incremento en el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas, en pacientes que toman un (FAEs) para cualquier indicación. Se observó aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con los FAEs antes de una semana luego del comienzo del tratamiento y persistió durante el tratamiento evaluado. El riesgo relativo por pensamiento o comportamiento suicida, fue más alto en los estudios clínicos para epilepsia que en los estudios clínicos para condiciones

psiquiátricas u otras condiciones, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.

Los pacientes tratados con un FAE para cualquier indicación deben ser vigilados por la aparición o el empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o de comportamiento.

Cualquiera que considere la prescripción del valproato de sodio inyectable o cualquier otro FAE, debe sopesar el riesgo de los pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben los FAEs, están en sí mismo asociadas con morbilidad y con un incremento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Si los pensamientos y comportamientos suicidas surgen durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas, en cualquier paciente dado, puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Los pacientes, sus cuidadores y sus familias deben ser advertidos que los FAE aumenta el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alertas por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento o aparición de ideas suicidas, comportamiento suicida o pensamientos para autolesión. Toda conducta preocupante debe reportarse inmediatamente a los profesionales en atención médica.

Interacción con los antibióticos tipo Carbapenem:

Los antibióticos tipo carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, resultando en pérdida del control de la crisis. Las concentraciones séricas del ácido valproico, deben controlarse frecuentemente después de iniciar la terapia con los antibióticos carbapenem. Debe considerarse una terapia alterna antibacteriana o anticonvulsiva, si las concentraciones del ácido valproico en suero bajan significativamente o si se deteriora el control de la crisis.

Somnolencia en los ancianos:

En un estudio multicéntrico, doble ciego del valproato en pacientes de edad avanzada con demencia (edad promedio de 83 años), las dosis aumentaron en 125 mg/día hasta una dosis propuesta de 20 mg/Kg/día.

Una proporción más alta de pacientes con valproato presentó somnolencia, en comparación con el placebo y aunque no hubo una diferencia estadísticamente

significativa, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación. Las discontinuaciones por somnolencia también fueron significativamente superiores que con el placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), se asoció con una menor ingesta nutricional y pérdida de peso. Había una tendencia en los pacientes que experimentaron estos eventos ya que presentaban una menor concentración basal de albúmina, menor depuración del valproato y BUN más alto. En los pacientes ancianos, la dosificación debería aumentarse más lentamente y con monitoreo frecuente de la ingesta de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Se deberá considerar la reducción de la dosis o la discontinuación del valproato en pacientes con una menor ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia.

Trombocitopenia:

La frecuencia de efectos adversos (especialmente niveles elevados de enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede tener relación con la dosis. En un estudio clínico del divalproato de sodio como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron aproximadamente 50 mg/Kg/día, en promedio, tuvieron al menos una cifra de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuaron el tratamiento, retornando el recuento de plaquetas a niveles normales. En los pacientes restantes, el recuento de plaquetas se normalizó mientras se continuaba con el tratamiento. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones del valproato $\geq 110 \mu g/mL$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu g/mL$ (en hombres). El beneficio terapéutico, que puede acompañar las dosis más altas, debería por lo tanto ser sopesado frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Crisis post-traumáticas:

Se realizó un estudio para evaluar el efecto del valproato, administrado por vía intravenosa (IV), en la prevención de las crisis post-traumáticas en pacientes con trauma agudo de cráneo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir valproato IV, administrado por una semana (seguido por productos orales de valproato, ya fuera por uno o seis meses, según la asignación aleatoria al tratamiento) o fenitoína IV, administrada por una semana (seguida por el placebo).

En este estudio se encontró que la incidencia de muerte fue mayor en los dos grupos asignados al tratamiento con valproato, comparada con la tasa de los pacientes asignados al grupo de tratamiento con fenitoína IV (13% versus 8.5%, respectivamente).

Muchos de estos pacientes estuvieron críticamente enfermos, con lesiones múltiples y/o severas y la evaluación de las causas de muerte no sugirió ninguna causa específica relacionada con el fármaco. Además, en ausencia de un control concomitante con placebo, durante la semana inicial de la terapia endovenosa, es imposible determinar si la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con valproato, fue mayor o menor que la que se esperaba en un grupo similar, no tratado con valproato, o si la tasa observada en los pacientes tratados con fenitoína IV, fue inferior de lo que se esperaba. No obstante, hasta que no se cuente con más información, es prudente no utilizar el valproato de sodio en pacientes con trauma agudo de cráneo para la profilaxis de las crisis post-traumáticas.

Mujeres con potencial de quedar embarazadas:

Debido al riesgo del feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural) el ácido valproico debe ser considerado en mujeres con potencial de quedar embarazadas solamente que el riesgo haya sido extensamente discutida con la paciente y sopesada versus los beneficios potenciales del tratamiento.

Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato es considerado para tratar una condición que usualmente no está asociada con lesión permanente o muerte (ej.: migraña).

Las mujeres con potencial de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan valproato.

Uso en el embarazo:

Desde que el uso del divalproato se ha asociado a ciertos defectos de defectos congénitos, las mujeres en edad reproductiva que estén considerando de uso de divalproato de sodio deben ser aconsejadas acerca del riesgo asociado al uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

Valproato está contraindicado para la profilaxis de migraña durante el embarazo.

La mujeres que sufran de epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen quedar embarazadas no deben ser tratadas con valproato a no ser que otras terapias hayan fallado en obtener un adecuado control sintomático o son de otra manera inaceptables. En aquellas mujeres, los beneficios del tratamiento con valproato durante el embarazo aún pesan más que los riesgos.

La medicación antiepiléptica no debe discontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden

convulsivo sea tal que no pongan en riesgo para el paciente, discontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no pongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia, en asociación con la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de la función hepática normales. En pacientes que desarrollan episodios inexplicables de letargo y vómitos o cambios en su estado mental, debería ser considerada la encefalopatía hiperamonémica y medir el nivel de amonio. También debe considerarse la hiperamonemia en pacientes que presentan hipotermia. Si el amonio aumenta, la terapia de valproato debe ser discontinuada. Deben iniciarse intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia y dichos pacientes deben someterse a investigación por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Las elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan requieren estrecho control de los niveles de amonio plasmáticos. Si la elevación persiste, se debe considerar la discontinuación de la terapia con el valproato.

Hiperamonemia y encefalopatía asociada al uso concomitante del Topiramato:

La administración concomitante del topiramato y del ácido valproico ha sido asociada con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en los pacientes que han tolerado cualquiera de estos fármacos solos. En los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica, a menudo se incluyen alteraciones agudas en el nivel de la conciencia y/o en la función cognitiva, con letargo o vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos disminuyeron con la discontinuación de cualquiera de los fármacos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética.

No se sabe si la monoterapia del topiramato se asocia con la hiperamonemia.

Los pacientes con fallas innatas del metabolismo o reducción de la actividad mitocondrial hepática, pueden estar en un riesgo mayor de hiperamonemia, con o sin encefalopatía. Aunque no haya sido estudiada, una interacción del topiramato y el ácido valproico puede exacerbar los defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles.

Hipotermia:

La hipotermia, definida como una baja no intencional en la temperatura del cuerpo $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato, tanto en

combinación, como en la ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa también puede ocurrir en pacientes que usan topiramato concomitantemente con valproato, después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de incrementar la dosis diaria del topiramato.

Debe considerarse la interrupción del valproato en pacientes que desarrollan hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas, incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas de órganos principales, tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir el análisis de los niveles de amonio en sangre.

Atrofia Cerebral:

Existen reportes pos mercadeo de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

General:

Debido a reportes de trombocitopenia, se recomiendan pruebas de inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria y de los parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, fibrinógeno bajo), recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación, antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciben valproato de sodio sean vigilados con recuento de plaquetas y parámetros de coagulación, antes de una cirugía planeada. En un estudio clínico del divalproato de sodio como monoterapia, en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron aproximadamente 50 mg/Kg/día en promedio, presentaron al menos una cifra de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$.

Aproximadamente la mitad de estos pacientes había discontinuado el tratamiento con el retorno de los recuentos de plaquetas a la normalidad.

En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con la continuación del tratamiento. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato $\geq 110 \mu g/mL$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu g/mL$ (en hombres). La evidencia de hemorragia,

hematomas o trastorno de la hemostasia/coagulación, es una indicación para la reducción de la dosificación o la discontinuación de la terapia.

Dado que el valproato de sodio puede interactuar con fármacos de administración concomitante, capaces de inducción enzimática, se recomienda la realización de determinaciones periódicas de la concentración plasmática del valproato y de los fármacos concomitantes, durante el curso temprano de la terapia.

El valproato se elimina parcialmente en la orina como un ceto-metabolito lo cual puede conducir a una interpretación falsa de la prueba de cetona en orina.

Existen reportes de pruebas alteradas de la función tiroidea asociadas con el valproato.

La significancia clínica de las mismas se desconoce.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hubiera, se desconoce. Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral supresora máxima. A pesar de eso, se deberán tener presente estos datos, al interpretar los resultados del control regular de la carga viral, en pacientes infectados con el VIH que están recibiendo valproato o al realizar el seguimiento clínico de los pacientes infectados con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiolisis cuando se toma valproato.

Reacción de hipersensibilidad multi-órgano:

Raramente se han reportado reacciones de hipersensibilidad multi-órgano, en asociación temporal cercana después del inicio de la terapia con valproato, en pacientes adultos y pediátricos (el tiempo promedio para la detección es de 21 días; rango 1 a 40). Aunque ha habido un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se reportó al menos una muerte.

Los signos y síntomas de estos trastornos eran diversos; sin embargo, los pacientes usualmente, aunque no exclusivamente, se presentaban con fiebre y erupción cutánea, asociados con el compromiso de otro sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatías, hepatitis, anormalidades en las pruebas de la función hepática, anormalidades hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que la expresión del trastorno es variable, pueden ocurrir otros signos y síntomas en los órganos, no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, el valproato se debe discontinuar y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque la

existencia de sensibilidad cruzada con otros fármacos que producen este síndrome es confusa, la experiencia entre los fármacos asociados con hipersensibilidad multiorgánica sería una posibilidad.

Información para los pacientes:

Se deberá informar a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, náusea, vómito y/o anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis, por consiguiente requieren de una pronta evaluación médica adicional.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser informados sobre los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica e indicarles que deben informar al médico si se presenta alguno de estos síntomas.

Dado que el valproato de sodio puede producir depresión del sistema nervioso central (SNC), especialmente al ser combinado con otro depresor del SNC (por ejemplo, el alcohol), se deberá recomendar a los pacientes que no realicen actividades riesgosas, como conducir un vehículo u operar máquinas peligrosas, hasta que se demuestre que no sufren de somnolencia con el fármaco.

Uso pediátrico:

La experiencia con el valproato oral ha indicado que los niños menores de dos años, presentan un considerable mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. No se ha estudiado la seguridad del valproato de sodio inyectable en niños menores de dos años de edad. Cuando se decide utilizar el valproato de sodio inyectable en este grupo de pacientes, deberá administrarse con extrema cautela y como agente único. Los beneficios de la terapia deberán ser sopesados frente a los riesgos.

En niños mayores de 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal se reduce considerablemente en grupos de niños progresivamente mayores.

Los niños más jóvenes, especialmente aquellos que reciben fármacos inductores de las enzimas, podrán requerir dosis de mantenimiento más elevadas para obtener las concentraciones propuestas del ácido valproico no ligado y total.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones plasmáticas totales del ácido valproico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en niños, deberá incluir la consideración de los factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a las proteínas.

La seguridad y efectividad del divalproato sódico para el tratamiento de la manía aguda, no ha sido estudiado en personas menores de 18 años.

La seguridad y efectividad del divalproato sódico para la profilaxis de migrañas, no ha sido estudiado en personas menores de 16 años.

La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato de sodio en ratas neonatas (de 4 días) y en ratas juveniles (de 14 días), son similares a las observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado resultados adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas juveniles y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatas. Estos hallazgos se produjeron a la dosis de 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la dosis diaria humana máxima recomendada, sobre una base de mg/m². Estos hallazgos no se observaron a la dosis de 90 mg/kg, ni al 40% de la máxima dosis diaria humana, sobre una base de mg/m².

Uso geriátrico:

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego prospectivos, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores.

La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con el fármaco e interrupción del fármaco debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

Existe información insuficiente disponible para establecer la seguridad y la eficacia del divalproato sódico, para la profilaxis de las migrañas en pacientes mayores de 65 años.

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 Precauciones o Advertencias
- Inserto versión R2/2015_ - SOLID 1000555842 Jun 2014
- Información para prescribir versión R2/2015_ - SOLID 1000555842 Jun 2014

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad:

Se presentó insuficiencia hepática, con resultado fatal en pacientes que recibieron ácido valproico. Estos incidentes se presentaron generalmente durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida de síntomas inespecíficos, tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómito. En pacientes con epilepsia, también se puede presentar una pérdida del control de la crisis. Los pacientes deberán ser monitoreados estrechamente por la aparición de estos síntomas. Deberán realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y posteriormente, a intervalos frecuentes, especialmente durante los primeros seis meses de la terapia con el valproato. Los médicos, sin embargo, no deberán confiar únicamente en la bioquímica sérica, dado que estas pruebas pueden no estar anormales en todos los casos, sino que también deberán considerar los resultados de una cuidadosa evaluación de la historia clínica y el examen físico.

Se deberá tener precaución al administrar productos con valproato de sodio a pacientes con un historial de enfermedad hepática previa.

Los pacientes que reciben múltiples agentes anticonvulsivantes, (antiepilepticos) los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos convulsivos severos acompañados por retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica, pueden estar en un riesgo especial. La experiencia ha demostrado que los niños menores de dos años, están en un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando se usa el valproato de sodio en este grupo de pacientes, esto deberá hacerse con extrema cautela y como agente único. Se deberán sopesar los beneficios de la terapia frente a los riesgos.

El uso del valproato de sodio no ha sido estudiado en niños menores de dos años de edad. En niños mayores, la experiencia en epilepsia con productos a base de valproato, ha mostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal se reduce considerablemente en los grupos de pacientes progresivamente mayores.

El fármaco deberá discontinuarse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechada o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desórdenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher Syndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplejía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desórdenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis:

Se han reportado casos de pancreatitis con amenaza a la vida, tanto en niños como en adultos que recibieron valproato. Algunos de estos casos se han descrito como hemorrágicos con progresión rápida desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos ocurrieron poco después del uso inicial, así como después de muchos años de uso. La tasa basada en los casos reportados excede la esperada para la población general y ha habido casos en los cuales la pancreatitis recurrió después de un nuevo tratamiento con valproato. En los

estudios clínicos, hubo dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2,416 pacientes, representando 1,044 pacientes-años de experiencia.

Se deberá alertar a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, náusea, vómito y/o anorexia, pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren de rápida evaluación médica. Si se diagnostica pancreatitis, generalmente se deberá discontinuar el valproato. Deberá iniciarse tratamiento alternativo para la condición médica subyacente, según indicación clínica.

Trastornos del ciclo de la urea (TCU):

Se ha reportado encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, luego de la iniciación de la terapia con valproato, en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente por deficiencia de la ornitina trans-carbamilasa.

Antes de comenzar la terapia con valproato, debiera ser considerada una evaluación por TCU en los siguientes pacientes: 1) aquellos con antecedentes de coma o encefalopatía inexplicable, encefalopatía asociada con carga proteica, encefalopatía relacionada con embarazo o post parto, retraso mental inexplicable o historia de glutamina o amonio plasmático elevado; 2) aquellos con letargo y vómitos cíclicos, episodios de irritabilidad extrema, ataxia, bajo nitrógeno de urea en sangre (BUN), supresión proteica; 3) aquellos con antecedentes familiares de TCU o antecedentes familiares de muertes inexplicables en niños (particularmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de TCU. Los pacientes que desarrollan síntomas de encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con el valproato, deben recibir rápido tratamiento (incluyendo discontinuación de la terapia con el valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento e ideas suicidas:

Se ha reportado un incremento en el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas, en pacientes que toman un (FAEs) para cualquier indicación. Se observó aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con los FAEs antes de una semana luego del comienzo del tratamiento y persistió durante el tratamiento evaluado. El riesgo relativo por pensamiento o comportamiento suicida, fue más alto en los estudios clínicos para epilepsia que en los estudios clínicos para condiciones psiquiátricas u otras condiciones, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.

Los pacientes tratados con un FAE para cualquier indicación deben ser vigilados por la aparición o el empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o de comportamiento.

Cualquiera que considere la prescripción del valproato de sodio inyectable o cualquier otro FAE, debe sopesar el riesgo de los pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben los FAEs, están en sí mismo asociadas con morbilidad y con un incremento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Si los pensamientos y comportamientos suicidas surgen durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas, en cualquier paciente dado, puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Los pacientes, sus cuidadores y sus familias deben ser advertidos que los FAE aumenta el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alertas por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento o aparición de ideas suicidas, comportamiento suicida o pensamientos para autolesión. Toda conducta preocupante debe reportarse inmediatamente a los profesionales en atención médica.

Interacción con los antibióticos tipo Carbapenem:

Los antibióticos tipo carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, resultando en pérdida del control de la crisis. Las concentraciones séricas del ácido valproico, deben controlarse frecuentemente después de iniciar la terapia con los antibióticos carbapenem. Debe considerarse una terapia alterna antibacteriana o anticonvulsiva, si las concentraciones del ácido valproico en suero bajan significativamente o si se deteriora el control de la crisis.

Somnolencia en los ancianos:

En un estudio multicéntrico, doble ciego del valproato en pacientes de edad avanzada con demencia (edad promedio de 83 años), las dosis aumentaron en 125 mg/día hasta una dosis propuesta de 20 mg/Kg/día.

Una proporción más alta de pacientes con valproato presentó somnolencia, en comparación con el placebo y aunque no hubo una diferencia estadísticamente

significativa, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación. Las discontinuaciones por somnolencia también fueron significativamente superiores que con el placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), se asoció con una menor ingesta nutricional y pérdida de peso. Había una tendencia en los pacientes que experimentaron estos eventos ya que presentaban una menor concentración basal de albúmina, menor depuración del valproato y BUN más alto. En los pacientes ancianos, la dosificación debería aumentarse más lentamente y con monitoreo frecuente de la ingesta de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Se deberá considerar la reducción de la dosis o la discontinuación del valproato en pacientes con una menor ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia.

Trombocitopenia:

La frecuencia de efectos adversos (especialmente niveles elevados de enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede tener relación con la dosis. En un estudio clínico del divalproato de sodio como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron aproximadamente 50 mg/Kg/día, en promedio, tuvieron al menos una cifra de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuaron el tratamiento, retornando el recuento de plaquetas a niveles normales. En los pacientes restantes, el recuento de plaquetas se normalizó mientras se continuaba con el tratamiento. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones del valproato $\geq 110 \mu g/mL$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu g/mL$ (en hombres). El beneficio terapéutico, que puede acompañar las dosis más altas, debería por lo tanto ser sopesado frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Crisis post-traumáticas:

Se realizó un estudio para evaluar el efecto del valproato, administrado por vía intravenosa (IV), en la prevención de las crisis post-traumáticas en pacientes con trauma agudo de cráneo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir valproato IV, administrado por una semana (seguido por productos orales de valproato, ya fuera por uno o seis meses, según la asignación aleatoria al tratamiento) o fenitoína IV, administrada por una semana (seguida por el placebo).

En este estudio se encontró que la incidencia de muerte fue mayor en los dos grupos asignados al tratamiento con valproato, comparada con la tasa de los

pacientes asignados al grupo de tratamiento con fenitoína IV (13% versus 8.5%, respectivamente).

Muchos de estos pacientes estuvieron críticamente enfermos, con lesiones múltiples y/o severas y la evaluación de las causas de muerte no sugirió ninguna causa específica relacionada con el fármaco. Además, en ausencia de un control concomitante con placebo, durante la semana inicial de la terapia endovenosa, es imposible determinar si la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con valproato, fue mayor o menor que la que se esperaba en un grupo similar, no tratado con valproato, o si la tasa observada en los pacientes tratados con fenitoína IV, fue inferior de lo que se esperaba. No obstante, hasta que no se cuente con más información, es prudente no utilizar el valproato de sodio en pacientes con trauma agudo de cráneo para la profilaxis de las crisis post-traumáticas.

Mujeres con potencial de quedar embarazadas:

Debido al riesgo del feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural) el ácido valproico debe ser considerado en mujeres con potencial de quedar embarazadas solamente que el riesgo haya sido extensamente discutida con la paciente y sopesada versus los beneficios potenciales del tratamiento.

Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato es considerado para tratar una condición que usualmente no está asociada con lesión permanente o muerte (ej.: migraña).

Las mujeres con potencial de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan valproato.

Uso en el embarazo:

Desde que el uso del divalproato se ha asociado a ciertos defectos de defectos congénitos, las mujeres en edad reproductiva que estén considerando de uso de divalproato de sodio deben ser aconsejadas acerca del riesgo asociado al uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

Valproato está contraindicado para la profilaxis de migraña durante el embarazo.

La mujeres que sufran de epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen quedar embarazadas no deben ser tratadas con valproato a no ser que otras terapias hayan fallado en obtener un adecuado control sintomático o son de otra manera inaceptables. En aquellas mujeres, los beneficios del tratamiento con valproato durante el embarazo aún pesan más que los riesgos.

La medicación antiepiléptica no debe discontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden convulsivo sea tal que no pongan en riesgo para el paciente, discontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no pongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia, en asociación con la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de la función hepática normales. En pacientes que desarrollan episodios inexplicables de letargo y vómitos o cambios en su estado mental, debería ser considerada la encefalopatía hiperamonémica y medir el nivel de amonio. También debe considerarse la hiperamonemia en pacientes que presentan hipotermia. Si el amonio aumenta, la terapia de valproato debe ser discontinuada. Deben iniciarse intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia y dichos pacientes deben someterse a investigación por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Las elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan requieren estrecho control de los niveles de amonio plasmáticos. Si la elevación persiste, se debe considerar la discontinuación de la terapia con el valproato.

Hiperamonemia y encefalopatía asociada al uso concomitante del Topiramato:

La administración concomitante del topiramato y del ácido valproico ha sido asociada con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en los pacientes que han tolerado cualquiera de estos fármacos solos. En los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica, a menudo se incluyen alteraciones agudas en el nivel de la conciencia y/o en la función cognitiva, con letargo o vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos disminuyeron con la discontinuación de cualquiera de los fármacos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética.

No se sabe si la monoterapia del topiramato se asocia con la hiperamonemia.

Los pacientes con fallas innatas del metabolismo o reducción de la actividad mitocondrial hepática, pueden estar en un riesgo mayor de hiperamonemia, con o sin encefalopatía. Aunque no haya sido estudiada, una interacción del topiramato y el ácido valproico puede exacerbar los defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles.

Hipotermia:

La hipotermia, definida como una baja no intencional en la temperatura del cuerpo $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato, tanto en combinación, como en la ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa también puede ocurrir en pacientes que usan topiramato concomitantemente con valproato, después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de incrementar la dosis diaria del topiramato.

Debe considerarse la interrupción del valproato en pacientes que desarrollan hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas, incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas de órganos principales, tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir el análisis de los niveles de amonio en sangre.

Atrofia Cerebral:

Existen reportes pos mercadeo de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

General:

Debido a reportes de trombocitopenia, se recomiendan pruebas de inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria y de los parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, fibrinógeno bajo), recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación, antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciben valproato de sodio sean vigilados con recuento de plaquetas y parámetros de coagulación, antes de una cirugía planeada. En un estudio clínico del divalproato de sodio como monoterapia, en

pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron aproximadamente 50 mg/Kg/día en promedio, presentaron al menos una cifra de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$.

Aproximadamente la mitad de estos pacientes había descontinuado el tratamiento con el retorno de los recuentos de plaquetas a la normalidad.

En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con la continuación del tratamiento. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato $\geq 110 \mu g/mL$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu g/mL$ (en hombres). La evidencia de hemorragia, hematomas o trastorno de la hemostasia/coagulación, es una indicación para la reducción de la dosificación o la descontinuación de la terapia.

Dado que el valproato de sodio puede interactuar con fármacos de administración concomitante, capaces de inducción enzimática, se recomienda la realización de determinaciones periódicas de la concentración plasmática del valproato y de los fármacos concomitantes, durante el curso temprano de la terapia.

El valproato se elimina parcialmente en la orina como un ceto-metabolito lo cual puede conducir a una interpretación falsa de la prueba de cetona en orina.

Existen reportes de pruebas alteradas de la función tiroidea asociadas con el valproato.

La significancia clínica de las mismas se desconoce.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hubiera, se desconoce. Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral supresora máxima. A pesar de eso, se deberán tener presente estos datos, al interpretar los resultados del control regular de la carga viral, en pacientes infectados con el VIH que están recibiendo valproato o al realizar el seguimiento clínico de los pacientes infectados con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiolisis cuando se toma valproato.

Reacción de hipersensibilidad multi-órgano:

Raramente se han reportado reacciones de hipersensibilidad multi-órgano, en asociación temporal cercana después del inicio de la terapia con valproato, en pacientes adultos y pediátricos (el tiempo promedio para la detección es de 21

días; rango 1 a 40). Aunque ha habido un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se reportó al menos una muerte.

Los signos y síntomas de estos trastornos eran diversos; sin embargo, los pacientes usualmente, aunque no exclusivamente, se presentaban con fiebre y erupción cutánea, asociados con el compromiso de otro sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatías, hepatitis, anormalidades en las pruebas de la función hepática, anormalidades hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que la expresión del trastorno es variable, pueden ocurrir otros signos y síntomas en los órganos, no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, el valproato se debe discontinuar y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque la existencia de sensibilidad cruzada con otros fármacos que producen este síndrome es confusa, la experiencia entre los fármacos asociados con hipersensibilidad multiorgánica sería una posibilidad.

Información para los pacientes:

Se deberá informar a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, náusea, vómito y/o anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis, por consiguiente requieren de una pronta evaluación médica adicional.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser informados sobre los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica e indicarles que deben informar al médico si se presenta alguno de estos síntomas.

Dado que el valproato de sodio puede producir depresión del sistema nervioso central (SNC), especialmente al ser combinado con otro depresor del SNC (por ejemplo, el alcohol), se deberá recomendar a los pacientes que no realicen actividades riesgosas, como conducir un vehículo u operar máquinas peligrosas, hasta que se demuestre que no sufren de somnolencia con el fármaco.

Uso pediátrico:

La experiencia con el valproato oral ha indicado que los niños menores de dos años, presentan un considerable mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. No se ha estudiado la seguridad del valproato de sodio inyectable en niños menores de dos años de edad. Cuando se decide utilizar el valproato de sodio inyectable en este grupo de pacientes, deberá administrarse con extrema cautela y como

agente único. Los beneficios de la terapia deberán ser sopesados frente a los riesgos.

En niños mayores de 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal se reduce considerablemente en grupos de niños progresivamente mayores.

Los niños más jóvenes, especialmente aquellos que reciben fármacos inductores de las enzimas, podrán requerir dosis de mantenimiento más elevadas para obtener las concentraciones propuestas del ácido valproico no ligado y total.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones plasmáticas totales del ácido valproico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en niños, deberá incluir la consideración de los factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a las proteínas.

La seguridad y efectividad del divalproato sódico para el tratamiento de la manía aguda, no ha sido estudiado en personas menores de 18 años.

La seguridad y efectividad del divalproato sódico para la profilaxis de migrañas, no ha sido estudiado en personas menores de 16 años.

La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato de sodio en ratas neonatas (de 4 días) y en ratas juveniles (de 14 días), son similares a las observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado resultados adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas juveniles y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatas. Estos hallazgos se produjeron a la dosis de 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la dosis diaria humana máxima recomendada, sobre una base de mg/m². Estos hallazgos no se observaron a la dosis de 90 mg/kg, ni al 40% de la máxima dosis diaria humana, sobre una base de mg/m².

Uso geriátrico:

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego prospectivos, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores.

La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con el fármaco e interrupción del fármaco debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

Existe información insuficiente disponible para establecer la seguridad y la eficacia del divalproato sódico, para la profilaxis de las migrañas en pacientes mayores de 65 años.

3.4.12. DEPAKENE® CAPSULAS DEPAKENE® JARABE

Expediente : 40407/40284
Radicado : 2014152784/2014152787
Fecha : 2014/11/21
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene ácido valproico 250 mg
Cada 100 mL contiene ácido valproico 5 g

Forma farmacéutica: Cápsula blanda, Jarabe

Indicaciones: Como monoterapia y como terapia coadyuvante en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que ocurren aisladas o asociadas con otros tipos de crisis.

Para uso como terapia única o coadyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas y de forma complementaria en pacientes con crisis de múltiples tipos, que incluyen las crisis de ausencia.

Contraindicaciones: El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico/ valproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción

Acta No. 02 de 2015

Página 545 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

hepática significativa. - El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desórdenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (polg, ej: síndrome de alpers o alpers-huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desórdenes relacionados con polg). - El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.- el divalproato sódico/ valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.- Divalproato de sodio/ valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado para profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas. - El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

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
- Inserto versión R2/2015_ - SOLID 1000555843 Jun 2014
- Información para prescribir versión R2/2015_ - SOLID 1000555843 Jun 2014

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad:

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico. Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con

trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el ácido valproico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

El ácido valproico está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher Syndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desordenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desordenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desordenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el ácido valproico solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el ácido valproico por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis:

Acta No. 02 de 2015

Página 547 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un redesafío con el valproato.

En los estudios clínicos, hubo dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2.416 pacientes, representando 1.044 paciente-año de experiencia. Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

Trastornos del ciclo de la urea:

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Antes de comenzar la terapia del valproato, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD: 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma; 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas; 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD. Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento y pensamientos suicidas:

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan temprano como una

semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado. El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento.

Al prescribir el divalproato sódico o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociadas con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas. Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar. Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse. Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud.

Interacción con antibióticos Carbapenem:

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valproico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem.

La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valproico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos:

En un estudio doble ciego, multicéntrico del valproato en pacientes ancianos con demencia (con edad promedio de 83 años de edad), las dosis aumentaron a 125 mg/día hasta una dosis objetivo de 20 mg/kg/día. Una proporción significativamente mayor de

pacientes con valproato tuvo somnolencia en comparación con el placebo y aunque no tuvo poder estadístico, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación.

Las interrupciones de la terapia por somnolencia también fueron significativamente superiores que con el placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), hubo una reducida ingesta nutricional asociada con una pérdida de peso. Se observó una tendencia en los pacientes que experimentaron estos eventos con una concentración basal de albúmina inferior, menor eliminación de valproato y un BUN superior. En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia:

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En un estudio clínico del divalproato sódico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente una dosis de 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuó el tratamiento y su recuento de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato $\geq 110 \mu g/mL$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu g/mL$ (en varones). En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Mujeres con potencial de quedar embarazadas:

Debido al riesgo del feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural) el ácido valproico debe ser considerado en mujeres con potencial de quedar embarazadas solamente que el riesgo haya sido extensamente discutida con la paciente y sopesada versus los beneficios potenciales del tratamiento.

Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato es considerado para tratar una condición que usualmente no está asociada con lesión permanente o muerte (ej: migraña).

Las mujeres con potencial de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan valproato.

Acta No. 02 de 2015

Página 550 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Uso en el embarazo:

Desde que el uso del divalproato se ha asociado a ciertos defectos de defectos congénitos, las mujeres en edad reproductiva que estén considerando de uso de divalproato de sodio deben ser aconsejadas acerca del riesgo asociado al uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

Valproato está contraindicado para la profilaxis de migraña durante el embarazo.

Las mujeres que sufran de epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen quedar embarazadas no deben ser tratadas con valproato a no ser que otras terapias hayan fallado en obtener un adecuado control sintomático o son de otra manera inaceptables. En aquellas mujeres, los beneficios del tratamiento con valproato durante el embarazo aún pesan más que los riesgos.

La medicación antiepiléptica no debe discontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden convulsivo sea tal que no pongan en riesgo para el paciente, discontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no pongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

Hiperamonemia:

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato. Las intervenciones apropiadas para manejar la hiperamonemia debe iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea. Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, discontinuar la terapia con valproate debe considerarse.

Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato:

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o

vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia.

Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valproico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles.

Hipotermia:

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato. Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

Atrofia Cerebral:

Existen reportes postmercado de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

Advertencias y precauciones generales:

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban divalproato sódico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

Acta No. 02 de 2015

Página 552 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En un estudio clínico del divalproato sódico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor del recuento de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuó el tratamiento y el recuento de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato $\geq 110 \mu g/mL$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu g/mL$ (en varones).

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el divalproato sódico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiolisis cuando se toma valproato.

Reacciones de hipersensibilidad multiórgano:

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40).

Acta No. 02 de 2015

Página 553 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorrenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes:

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el divalproato sódico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el divalproato sódico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En

algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea. Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

Uso pediátrico:

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valproico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato de sodio en ratas neonatas (de 4 días de edad) y en ratas juveniles (14 días de edad), son similares a las observadas en las ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado resultados adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas juveniles y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatas. Estos hallazgos se produjeron a la dosis de 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la máxima dosis diaria humana recomendada, sobre una base de mg/m². No se observaron estos hallazgos a la dosis de 90 mg/kg ni al 40% de la máxima dosis diaria humana, sobre una base de mg/m².

Uso geriátrico:

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos dobles ciegos prospectivos, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

Depakene 250 mg cápsula blanda:

Este producto medicinal contiene Propilhidroxibenzoato E216 y Metilhidroxibenzoato E218. Estos pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

Depakene 50mg/ml Jarabe:

Este producto medicinal contiene 3 g de azúcar por cada 5 mL. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Puede ser dañino para los dientes.

Este producto medicinal contiene Propilhidroxibenzoato E216 y Metilhidroxibenzoato E218. Esto puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

Este producto medicinal contiene sorbitol solución E420.

Este producto medicinal contiene color rojo FD&C No 2 E123, Amaranto. Este puede causar reacciones alérgicas

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 en Precauciones y advertencias**
- **Inserto versión R2/2015_ - SOLID 1000555843 Jun 2014**
- **Información para prescribir versión R2/2015_ - SOLID 1000555843 Jun 2014**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad:

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico. Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el ácido valproico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

El ácido valproico está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher Syndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados

por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desordenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desordenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desordenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el ácido valproico solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el ácido valproico por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis:

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un redesafío con el valproato.

En los estudios clínicos, hubo dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2.416 pacientes, representando 1.044 paciente-año de experiencia. Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

Trastornos del ciclo de la urea:

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la

urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Antes de comenzar la terapia del valproato, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD: 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma; 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas; 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD. Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento y pensamientos suicidas:

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado. El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento.

Al prescribir el divalproato sódico o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociadas con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas. Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar. Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o

comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse. Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud.

Interacción con antibióticos Carbapenem:

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valproico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem.

La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valproico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos:

En un estudio doble ciego, multicéntrico del valproato en pacientes ancianos con demencia (con edad promedio de 83 años de edad), las dosis aumentaron a 125 mg/día hasta una dosis objetivo de 20 mg/kg/día. Una proporción significativamente mayor de pacientes con valproato tuvo somnolencia en comparación con el placebo y aunque no tuvo poder estadístico, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación.

Las interrupciones de la terapia por somnolencia también fueron significativamente superiores que con el placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), hubo una reducida ingesta nutricional asociada con una pérdida de peso. Se observó una tendencia en los pacientes que experimentaron estos eventos con una concentración basal de albúmina inferior, menor eliminación de valproato y un BUN superior. En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia:

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En un estudio clínico del divalproato sódico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente una dosis de 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuó el tratamiento y su recuento de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato $\geq 110 \mu g/mL$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu g/mL$ (en varones). En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Mujeres con potencial de quedar embarazadas:

Debido al riesgo del feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural) el ácido valproico debe ser considerado en mujeres con potencial de quedar embarazadas solamente que el riesgo haya sido extensamente discutida con la paciente y sopesada versus los beneficios potenciales del tratamiento.

Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato es considerado para tratar una condición que usualmente no está asociada con lesión permanente o muerte (ej: migraña).

Las mujeres con potencial de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan valproato.

Uso en el embarazo:

Desde que el uso del divalproato se ha asociado a ciertos defectos de defectos congénitos, las mujeres en edad reproductiva que estén considerando de uso de divalproato de sodio deben ser aconsejadas acerca del riesgo asociado al uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

Valproato está contraindicado para la profilaxis de migraña durante el embarazo. La mujeres que sufran de epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen quedar embarazadas no deben ser tratadas con valproato a no ser que otras terapias hayan fallado en obtener un adecuado control sintomático o son de otra manera inaceptables. En aquellas mujeres, los beneficios del tratamiento con valproato durante el embarazo aún pesan más que los riesgos.

La medicación antiepiléptica no debe discontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden convulsivo sea tal que no pongan en riesgo para el paciente, discontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no pongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

Hiperamonemia:

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato. Las intervenciones apropiadas para manejar la hiperamonemia debe iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea. Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, discontinuar la terapia con valproate debe considerarse.

Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato:

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia.

Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valproico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles.

Hipotermia:

Acta No. 02 de 2015

Página 562 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato. Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

Atrofia Cerebral:

Existen reportes postmercadeo de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

Advertencias y precauciones generales:

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban divalproato sódico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

En un estudio clínico del divalproato sódico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor del recuento de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/\text{L}$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuó el tratamiento y el recuento de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente

a concentraciones totales del valproato $\geq 110 \mu\text{g/mL}$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu\text{g/mL}$ (en varones).

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el divalproato sódico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiolisis cuando se toma valproato.

Reacciones de hipersensibilidad multiórgano:

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40). Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes:

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el divalproato sódico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el divalproato sódico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea. Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las

heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

Uso pediátrico:

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valproico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato de sodio en ratas neonatas (de 4 días de edad) y en ratas juveniles (14 días de edad), son similares a las observadas en las ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado resultados adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas juveniles y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatas. Estos hallazgos se produjeron a la dosis de 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la máxima dosis diaria humana recomendada, sobre una base de mg/m². No se observaron estos hallazgos a la dosis de 90 mg/kg ni al 40% de la máxima dosis diaria humana, sobre una base de mg/m².

Uso geriátrico:

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos dobles ciegos prospectivos, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

Depakene 250 mg cápsula blanda:

Este producto medicinal contiene Propilhidroxibenzoato E216 y Metilhidroxibenzoato E218. Estos pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

Depakene 50mg/ml Jarabe:

Este producto medicinal contiene 3 g de azúcar por cada 5 mL. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Puede ser dañino para los dientes.

Este producto medicinal contiene Propilhidroxibenzoato E216 y Metilhidroxibenzoato E218. Esto puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

Este producto medicinal contiene sorbitol solución E420.

Este producto medicinal contiene color rojo FD&C No 2 E123, Amaranto. Este puede causar reacciones alérgicas

**3.4.13. VALCOTE® ER 250 mg
VALCOTE® ER 500 mg**

Expediente : 19944041/19919300
Radicado : 2014152771/2014152775
Fecha : 2014/11/21

Acta No. 02 de 2015

Página 567 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene divalproato sódico 269.1 mg equivalente a ácido valproico 250 mg

Cada tableta de liberación prolongada contiene divalproato sódico 538.1 mg equivalente a ácido valproico 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos, asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas. Monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. terapia coadyuvante y única, en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas, en adultos y niños de 10 años de edad o mayores y adicionalmente en adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia. Profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos.

Contraindicaciones:

- El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico/ valproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.
- El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la dna polimerasa mitocondrial (polg, ej: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG).
- El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
- el divalproato sódico/ valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.
- Divalproato de sodio/ valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado para profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

Acta No. 02 de 2015

Página 568 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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 o Advertencias
- Inserto versión R2/2015_ - SOLID 1000555841 Jun 2014
- Información para prescribir versión R2/2015_ - SOLID 1000555841 Jun 2014

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad:

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico. Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher Syndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desordenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desordenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desordenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis:

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un redesafío con el valproato.

En los estudios clínicos, hubo dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2.416 pacientes, representando 1.044 paciente-años de experiencia. Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el

valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

Trastornos del ciclo de la urea:

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Antes de comenzar la terapia del valproato, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD: 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma; 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas; 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD. Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento y pensamientos suicidas:

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado. El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento.

Al prescribir el divalproato sódico o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos

suicidas. Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar. Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse. Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud.

Interacción con antibióticos Carbapenem:

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valproico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem.

La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valproico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos:

En un estudio doble ciego, multicéntrico del valproato en pacientes ancianos con demencia (con edad promedio de 83 años de edad), las dosis aumentaron a 125 mg/día hasta una dosis objetivo de 20 mg/kg/día. Una proporción significativamente mayor de pacientes con valproato tuvo somnolencia en comparación con el placebo y aunque no tuvo poder estadístico, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación.

Las interrupciones de la terapia por somnolencia también fueron significativamente superiores que con el placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), hubo una reducida ingesta nutricional asociada con una pérdida de peso. Se observó una tendencia en los pacientes que experimentaron estos eventos con una concentración basal de albúmina inferior, menor eliminación de valproato y un BUN superior. En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia:

Acta No. 02 de 2015

Página 572 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En un estudio clínico del divalproato sódico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente una dosis de 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuó el tratamiento y su recuento de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato $\geq 110 \mu g/mL$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu g/mL$ (en varones). En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Mujeres con potencial de quedar embarazadas:

Debido al riesgo del feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural) el ácido valproico debe ser considerado en mujeres con potencial de quedar embarazadas solamente que el riesgo haya sido extensamente discutida con la paciente y sopesada versus los beneficios potenciales del tratamiento.

Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato es considerado para tratar una condición que usualmente no esté asociada con lesión permanente o muerte (ej: migraña).

Las mujeres con potencial de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan valproato.

Uso en el embarazo:

Desde que el uso del divalproato se ha asociado a ciertos defectos de defectos congénitos, las mujeres en edad reproductiva que estén considerando de uso de divalproato de sodio deben ser aconsejadas acerca de los riesgos asociados al uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

Valproato está contraindicado para la profilaxis de migraña durante el embarazo.

La mujeres que sufran de epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen quedar embarazadas no deben ser tratadas con valproato a no ser que otras terapias hayan fallado en obtener un adecuado control sintomático o son de otra manera inaceptables. En aquellas mujeres, los beneficios del tratamiento con valproato durante el embarazo aún pesan más que los riesgos.

La medicación antiepiléptica no debe discontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden

convulsivo sea tal que no pongan en riesgo para el paciente, discontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no pongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

Hiperamonemia:

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato. Las intervenciones apropiadas para manejar la hiperamonemia deben iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea.

Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, discontinuar la terapia con valproato debe considerarse.

Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato:

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia.

Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valproico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles

Hipotermia:

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato. Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de

órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

Atrofia Cerebral:

Existen reportes postmercadeo de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

Advertencias y precauciones generales:

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban divalproato sódico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

En un estudio clínico del divalproato sódico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor del recuento de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuó el tratamiento y el recuento de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato $\geq 110 \mu g/mL$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu g/mL$ (en varones).

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el divalproato sódico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiolisis cuando se toma valproato.

Reacciones de hipersensibilidad multiórgano:

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40). Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes:

Acta No. 02 de 2015

Página 576 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el divalproato sódico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el divalproato sódico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea. Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

Uso pediátrico:

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valproico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato de sodio en ratas neonatas (de 4 días de edad) y en ratas juveniles (14 días de edad), son similares a las observadas en las ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado resultados adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas juveniles y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatas. Estos hallazgos se produjeron a la dosis de 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la máxima dosis diaria humana recomendada, sobre una base de mg/m². No se observaron estos hallazgos a la dosis de 90 mg/kg ni al 40% de la máxima dosis diaria humana, sobre una base de mg/m².

Uso geriátrico:

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego prospectivos, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

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 en Precauciones o Advertencias**
- **Inserto versión R2/2015_ - SOLID 1000555841 Jun 2014**

Acta No. 02 de 2015

Página 578 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Información para prescribir versión R2/2015_ - SOLID 1000555841 Jun 2014

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad:

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico. Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa

Acta No. 02 de 2015

Página 579 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

mitocondrial y (POLG; ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher Syndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desordenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desordenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desordenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis:

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un redesafío con el valproato.

En los estudios clínicos, hubo dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2.416 pacientes, representando 1.044 paciente-años de experiencia. Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

Trastornos del ciclo de la urea:

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Antes de comenzar la terapia del valproato, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD: 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma; 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas; 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD. Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento y pensamientos suicidas:

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado. El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento.

Al prescribir el divalproato sódico o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas. Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la

aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar. Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse. Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud.

Interacción con antibióticos Carbapenem:

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valproico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem.

La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valproico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos:

En un estudio doble ciego, multicéntrico del valproato en pacientes ancianos con demencia (con edad promedio de 83 años de edad), las dosis aumentaron a 125 mg/día hasta una dosis objetivo de 20 mg/kg/día. Una proporción significativamente mayor de pacientes con valproato tuvo somnolencia en comparación con el placebo y aunque no tuvo poder estadístico, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación.

Las interrupciones de la terapia por somnolencia también fueron significativamente superiores que con el placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), hubo una reducida ingesta nutricional asociada con una pérdida de peso. Se observó una tendencia en los pacientes que experimentaron estos eventos con una concentración basal de albúmina inferior, menor eliminación de valproato y un BUN superior. En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia:

Acta No. 02 de 2015

Página 582 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En un estudio clínico del divalproato sódico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente una dosis de 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuó el tratamiento y su recuento de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato $\geq 110 \mu g/mL$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu g/mL$ (en varones). En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Mujeres con potencial de quedar embarazadas:

Debido al riesgo del feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural) el ácido valproico debe ser considerado en mujeres con potencial de quedar embarazadas solamente que el riesgo haya sido extensamente discutida con la paciente y sopesada versus los beneficios potenciales del tratamiento.

Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato es considerado para tratar una condición que usualmente no esté asociada con lesión permanente o muerte (ej: migraña).

Las mujeres con potencial de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan valproato.

Uso en el embarazo:

Desde que el uso del divalproato se ha asociado a ciertos defectos de defectos congénitos, las mujeres en edad reproductiva que estén considerando de uso de divalproato de sodio deben ser aconsejadas acerca de los riesgos asociados al uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

Valproato está contraindicado para la profilaxis de migraña durante el embarazo.

La mujeres que sufran de epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen quedar embarazadas no deben ser tratadas con valproato a no ser que otras terapias hayan fallado en obtener un adecuado control sintomático o son de otra manera inaceptables. En aquellas mujeres, los beneficios del tratamiento con valproato durante el embarazo aún pesan más que los riesgos.

La medicación antiepiléptica no debe discontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar

convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden convulsivo sea tal que no pongan en riesgo para el paciente, discontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no pongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

Hiperamonemia:

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato. Las intervenciones apropiadas para manejar la hiperamonemia deben iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea.

Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, discontinuar la terapia con valproato debe considerarse.

Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato:

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia.

Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valproico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles

Hipotermia:

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa

puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato. Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

Atrofia Cerebral:

Existen reportes postmercado de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

Advertencias y precauciones generales:

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban divalproato sódico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

En un estudio clínico del divalproato sódico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor del recuento de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuó el tratamiento y el recuento de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato $\geq 110 \mu g/mL$ (en mujeres) o $\geq 135 \mu g/mL$ (en varones).

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el divalproato sódico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito cetona, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rhabdomiólisis cuando se toma valproato.

Reacciones de hipersensibilidad multiórgano:

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40). Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes:

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el divalproato sódico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el divalproato sódico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea. Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

Uso pediátrico:

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valproico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato de sodio en ratas neonatas (de 4 días de edad) y en ratas juveniles (14 días de edad), son similares a las observadas en las ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado resultados adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas juveniles y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatas. Estos hallazgos se produjeron a la dosis de 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la máxima dosis diaria humana recomendada, sobre una base de mg/m². No se observaron estos hallazgos a la dosis de 90 mg/kg ni al 40% de la máxima dosis diaria humana, sobre una base de mg/m².

Uso geriátrico:

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego prospectivos, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

3.4.14. CLAVULIN® TABLETAS 1g

Expediente : 209244
Radicado : 2013074374/2014047673
Fecha : 2014/04/24
Fecha CR : 2014/12/18
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene:

Amoxicilina trihidratada equivalente a amoxicilina (ácido libre puro) 875 mg

Clavulanato de potasio (equivalente a ácido clavulánico) 125,00 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Clavulin es un agente antibiótico que exhibe claramente un amplio espectro de actividad contra los patógenos bacterianos que se presentan comúnmente en la práctica general y en los hospitales. La acción inhibidora de β -lactamasas, que posee el clavulanato, extiende el espectro de la amoxicilina para que así pueda abarcar un mayor número de microorganismos, con inclusión de muchos resistentes a otros antibióticos betalactámicos.

Clavulin debe utilizarse de conformidad con las directrices locales oficiales sobre prescripción de antibióticos y datos locales sobre sensibilidad las formulaciones orales de clavulin, para un régimen de dosificación dos veces al día, se indican en el tratamiento a corto plazo de infecciones de origen bacteriano en los siguientes sitios:

1. Infecciones de las vías respiratorias superiores (con inclusión de ent, por sus siglas en inglés) p.ej., amigdalitis, sinusitis, otitis media.
2. Infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía.
3. Infecciones de las vías genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis.
4. Infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, p.ej., forúnculos, abscesos, celulitis, heridas infectadas.
5. Infecciones de los huesos y articulaciones, p.ej., osteomielitis.
6. Infecciones dentales, p.ej., abscesos dentoalveolares.
7. Otras infecciones, p.ej., aborto séptico, septicemia puerperal, sepsis intrabdominal

La sensibilidad a clavulin mostrará variación con respecto a la geografía y el tiempo.

Contraindicaciones: Clavulin se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas. Clavulin se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de clavulin.

Precauciones y advertencias: antes de iniciar la terapia con clavulin, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos. En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (anafilactoides). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina.

Se debe evitar el uso de clavulin si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina. Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles. En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben clavulin y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación. En algunos pacientes que reciben clavulin, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia

clínica de estos cambios es incierta. Clavulin debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática. En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento. En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe realizarse un ajuste en la dosificación de clavulin. En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014003084 generado por concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2014, numeral 3.4.28., teniendo en cuenta que ni el concepto contenido en el Acta No. 02 de 2014, numeral 3.4.28., ni en el auto objeto de la presente respuesta se especifica que información es la que hace falta, se consultó a la Comisión Revisora a fin de tener mayor claridad al respecto. Allí se señalaron que el sentido del concepto emitido es indicar que la discusión respecto de la solicitud de evaluación de modificación del registro sanitario se aplazaba mientras se obtenía "...la información completa", pero no el de requerir al solicitante-GSK-para que allegara más información de la que había sometido junto con dicha solicitud., lo anterior para continuar con la aprobación de:

- Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Información para prescribir versión número: GDS21/IPI09 de fecha de emisión 18 de enero de 2013
- Inserto versión número: GDS21/IPI09 de fecha de emisión 18 de enero de 2013.

Contraindicaciones, precauciones y advertencias

Contraindicaciones: Clavulin se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas. Clavulin se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de clavulin.

Precauciones y advertencias: Antes de iniciar la terapia con clavulin, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos. En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales

(anafilactoides). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina.

Se debe evitar el uso de clavulin si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina. Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles. En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben clavulin y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación. En algunos pacientes que reciben clavulin, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta. Clavulin debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática. En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento. En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe realizarse un ajuste en la dosificación de clavulin. En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina.

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:

- Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y advertencias
- Información para prescribir versión número: GDS21/IPI09 de fecha de emisión 18 de enero de 2013
- Inserto versión número: GDS21/IPI09 de fecha de emisión 18 de enero de 2013.

Nuevas Contraindicaciones: Clavulin se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas. Clavulin se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de clavulin.

Nuevas Precauciones y advertencias: Antes de iniciar la terapia con clavulin, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos. En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (anafilactoides). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina.

Se debe evitar el uso de clavulin si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina. Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles. En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben clavulin y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación. En algunos pacientes que reciben clavulin, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta. Clavulin debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática. En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento. En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe realizarse un ajuste en la dosificación de clavulin. En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina.

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1. ACETAMINOFEN

Radicado : 14009415
Fecha : 05/02/2014

Acta No. 02 de 2015

Página 593 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo de Programas Especiales - Farmacovigilancia

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, revisados los intervalos de dosificación apropiados para este principio activo, particularmente en la población pediátrica y la necesidad de no administrar dosis subterapéuticas, aclara el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., en el siguiente sentido:

El concepto mencionado especifica el esquema posológico para niños así: **“la dosis no debe superar los 40 mg /Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma”**. Sin embargo, teniendo en cuenta que existe la posibilidad en que el niño pueda requerir una dosis cada 4 horas, la Sala considera que **la dosis total por día puede ser hasta los 60 mg/Kg, sin superar la misma**. Así mismo, la Sala ratifica que la dosis por toma no debe superar los 10 mg

3.6.2. USTEKINUMAB

Radicado : 14127688

Fecha : 2015/12/30

Interesado : Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora información de seguridad para los medicamentos que contienen como principio activo Ustekinumab frente a la alerta emitida por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) e información remitida por parte de Janssen Cilag S.A mediante radicado 14116807 de 25/11/2014.

Antecedentes:

Durante las actividades de rutina de detección de señales realizadas en el Reino Unido, se identificó una señal de dermatitis exfoliativa, basada en 27 casos (12 casos de dermatitis exfoliativa y 15 casos de psoriasis eritrodérmica). Por tal razón, se solicitó un análisis inicial y priorización por parte del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Este comité discutió en septiembre de 2013 la información de los casos denunciados, que incluían síntomas de dermatitis exfoliativa como eritema, descamación y prurito, donde se afirma que la Dermatitis exfoliativa y la psoriasis eritrodérmica son

Acta No. 02 de 2015

Página 594 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

emergencias médicas que pueden amenazar la vida, y con frecuencia se requieren hospitalización. Debido a la similitud de los síntomas, los casos de reacciones cutáneas exfoliativas y eritrodérmicas en pacientes con psoriasis tratados con Ustekinumab se reportan utilizando términos como la dermatitis exfoliativa y psoriasis eritrodérmica. El PRAC considera que una respuesta alérgica al Ustekinumab podría proporcionar un mecanismo biológico plausible, que subyace a la reacción. Sin embargo, la posibilidad de confusión por la indicación (Psoriasis) también fue reconocida en los casos denunciados. En conclusión, el PRAC acordó que la señal debía ser investigada.

Posteriormente, en la reunión del 3 al 4 de febrero de 2014 el PRAC señaló que una vez examinada la evidencia disponible a partir del análisis inicial de detección de señales y de los datos clínicos y post-comercialización presentados, y en vista de la gravedad de la reacción de dermatitis exfoliativa, que puede poner en peligro la vida, el PRAC acordó que el Titular de registro del Ustekinumab debía presentar una solicitud de modificación para actualizar la ficha técnica y el prospecto con fin de incluir el riesgo de dermatitis exfoliativa y exfoliación de la piel. Así mismo, solicitó al Titular de Registro emitir una comunicación dirigida a los dermatólogos, informando el riesgo de dermatitis exfoliativa y exfoliación de la piel.

En atención a las recomendaciones dadas por el PRAC, el laboratorio Janssen Cilag S.A. en conjunto con la agencia Europea de Medicamentos y Health Canada emitió cartas informando a los profesionales de la salud del riesgo de desarrollo de Dermatitis Exfoliativa y de Psoriasis Eritrodérmica asociadas al uso de Ustekinumab. La emisión de las cartas fue notificada al Grupo Programas Especiales- Farmacovigilancia del INVIMA mediante radicado 14116807 de 25/11/2014 en el cual adicionalmente se informa la opinión del laboratorio, mencionando que los datos disponibles no soportan la relación de los eventos dermatitis exfoliativa, psoriasis eritrodérmica y exfoliación cutánea y el consumo de Ustekinumab y afirman que estos eventos seguirán siendo monitoreados y se reportaran en los siguientes informes periódicos de seguridad. Descripción del Problema:

Una vez revisada la información proveniente de la Agencia Europea, se procedió a realizar una búsqueda sistemática en otras agencias regulatorias, con el fin de conocer la gestión realizada con la alerta relacionada en el asunto; se listan a continuación los enlaces de interés, con la descripción del comunicado emitido por cada agencia (ver cuadro 1).

Cuadro 1. Fuentes de información y enlaces consultados de otras agencias regulatorias internacionales. Programa de Farmacovigilancia INVIMA. Corte diciembre 2014.

No	Agencia	País	Página	Alerta
1	AEMPS	España	https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2014/DHPC_Ustekinumab-Stelara-21-Nov-2014.pdf	En noviembre de 2014, en colaboración con la Agencia Europea del medicamento (EMA) y Janssen Cilag S.A., comunica el riesgo de dermatitis exfoliativa en pacientes con psoriasis que estaban siendo tratados con Ustekinumab.
2	ANSM	Francia	http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Ustekinumab-Stelara-R-risque-d-erythrodermie-et-de-desquamation-cutanee-Lettre-aux-professionnels-de-sante	En noviembre de 2014, en colaboración con la Agencia Europea del medicamento (EMA) y Janssen Cilag S.A., comunica el riesgo de dermatitis exfoliativa en pacientes con psoriasis que estaban siendo tratados con Ustekinumab.

No	Agencia	País	Página	Alerta
3	Health Canada	Canadá	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/reviews-examens/stelara-eng.php#fmb2	En noviembre de 2014, informa a los profesionales de la salud sobre el riesgo de las enfermedades raras graves en la piel (dermatitis exfoliativa y psoriasis eritrodérmica) que han sido reportadas en pacientes tratados con Ustekinumab.
4	MHRA	Reino Unido	http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarnings/alertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/index.htm	Actualmente no se encuentra información con respecto a la alerta relacionada.
5	COFEPRIS	México	http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Comunicados.aspx	Actualmente no se encuentra información con respecto a la alerta relacionada.
6	CECMED	Cuba	http://www.cecmec.med.cu/Pages/Alerta-7.htm	Actualmente no se encuentra información con respecto a la alerta relacionada.
7	DIGEMID	Perú	http://www.digemid.minsa.gob.pe/	Actualmente no se encuentra información

Acta No. 02 de 2015

Página 596 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

			b.pe/Main.asp?Seccion=371	con respecto a la alerta relacionada.
8	ANMAT	Argentina	http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Resumen_Internacional.asp	Actualmente no se encuentra información con respecto a la alerta relacionada

Resumen: De las 8 agencias reguladoras internacionales revisadas, 3 de ellas se han pronunciado informando el riesgo de asociado al uso de Ustekinumab.

Evidencia que respalda la alerta:

En la revisión realizada por la Health Canada para evaluar la posible relación entre los trastornos graves de la piel como dermatitis exfoliativa y la psoriasis eritrodérmica y el Ustekinumab (Stelara®), se concluyó que era necesario vigilar de cerca este riesgo. Posteriormente, la agencia recibió información adicional de la Agencia Europea de Medicamentos, que confirmó la posible relación entre el riesgo y el uso Stelara®. En el momento de la revisión la agencia canadiense informó que recibió 5 informes de exfoliación de la piel (2 seria y 3 no grave) y 1 informe de dermatitis exfoliativa no grave. Ninguno de los informes contenía suficiente información para determinar si el medicamento causó la reacción cutánea.

La agencia menciona en su revisión que a nivel internacional, 20 casos de dermatitis exfoliativa y la psoriasis eritrodérmica se han reportado en asociación con el uso de Stelara®. En 12 de los 20 casos, la reacción se produjo poco después de que el paciente empezó la medicación y en 4 de estos, el paciente afectado había tenido una reacción similar cuando se administro el medicamento de nuevo. Sin embargo, es difícil determinar en qué medida el Ustekinumab contribuyó a la dermatitis exfoliativa y la psoriasis eritrodérmica o si la psoriasis subyacente del paciente también podría haber contribuido. Se obtuvo información adicional recientemente de una gran población de pacientes en la Unión Europea, que consistía en 46 casos adicionales. En 15 de estos casos, Stelara® se considera que tiene un papel en el desarrollo de la dermatitis exfoliativa y psoriasis eritrodérmica.

Health Canada afirma que los nuevos datos de la población más grande en Europa, así como acciones reguladoras extranjeras han llevado a considerar cambios a la información del producto y de informar a los profesionales sanitarios y al público sobre el riesgo de dermatitis exfoliativa y la psoriasis eritrodérmica con Stelara®.

Conclusiones y Recomendaciones:

Acta No. 02 de 2015

Página 597 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Análisis y Propuestas por parte del Grupo de Farmacovigilancia:

- Se recomienda incluir como advertencias en los medicamentos que contienen Ustekinumab:

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con Ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con Ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Ustekinumab, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

- Incluir en las Advertencias del producto:

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con Ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con Ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

3.6.3. INYECTABLES DE OXITOCINA

Radicado : 15004996
Fecha : 2015/01/21
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Acta No. 02 de 2015

Página 598 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora proceder a realizar el llamado a Revisión de Oficio de todas las soluciones inyectables con principio activo Oxitocina.

Lo anterior acogiendo el Decreto 677 de 1995, Artículo 100. Del objeto de la revisión.

En los numerales.

a) *Determinar si el producto y su comercialización se ajustan a las condiciones en las cuales se otorgó el registro sanitario y a las disposiciones sobre la materia;*

b) *Actualizar las especificaciones y metodologías analíticas aprobadas en los Registros, de acuerdo con los avances científicos y tecnológicos que se presenten en el campo de los medicamentos y los demás productos objeto de este Decreto, cuando estos avances deban adoptarse inmediatamente;*

Lo anterior teniendo en cuenta lo siguiente:

ANTECEDENTES:

- En actividades de IVC realizadas a diferentes establecimientos se ha encontrado desactualización en los soportes documentales de medicamentos inyectables que contienen Oxitocina, según acta No. 05 del Comité Asesor Interno de Dirección del 18 de diciembre de 2014.
- En mayo del 2014 el INVIMA fue notificado de un POSIBLE FALLO TERAPÉUTICO, asociado al uso del medicamento OXITOCINA 10 U.I. /mL SOLUCIÓN INYECTABLE, identificado con el expediente No. 19915399 por lo tanto la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, mediante el Acta 24 de 2014, numeral 3.2, conceptuó:

Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a Revisión de Oficio al producto Oxitocina solución inyectable 10 UI/mL, con número de expediente: 19915399, con el fin de verificar que las condiciones de comercialización se ajustan a las condiciones en las cuales se otorgó el registro sanitario y evaluar el riesgo detectado sobre la comercialización del mismo”.

Los titulares de los medicamentos soluciones inyectables de Oxitocina deberán presentar:

La actualización y verificación de la documentación correspondiente a aspectos tales como:

Documentación técnica de los tres últimos lotes que incluya aspectos tales como. Formula maestra de producción, fórmula cualicuantitativa con su respectivo recalcule de potencias del principio activo que garantice una concentración inicial del mismo del 100 % en el medicamento, soportes de producción (batch records), certificados de controles de calidad, especificaciones y técnicas analíticas de la última edición de la farmacopea vigente, validaciones, verificación de condiciones de fabricación.

Respecto al Fabricante del ingrediente farmacéutico activo:

Debe Presentar el certificado del fabricante para el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) Oxitocina empleado en la fabricación de los tres últimos lotes. En caso de utilizar (IFA) Oxitocina procedente de un fabricante diferente al que se ha venido utilizando se debe presentar el correspondiente Control de cambios y los respectivos documentos que soportan la calificación de dicho fabricante. Así mismo deberán presentar los controles de calidad, los estudios de estabilidad (protocolo, datos, cálculos, resultados y conclusiones obtenidos), para el producto terminado fabricado con el (IFA) Oxitocina procedente del nuevo fabricante de este activo.

Respecto a la actualización de las especificaciones de producto terminado:

Debe realizarse de acuerdo con la última farmacopea vigente de conformidad con lo establecido en el Decreto 677 de 1995 Artículo 22 Parágrafo Primero y el Decreto Ley 019 de 2012 en los artículos 129 y 130 que al tenor de la norma disponen:

ARTÍCULO 129. METODOLOGÍA DE ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINADO DE MEDICAMENTOS. *En la evaluación farmacéutica, se entenderá que las farmacopeas oficialmente aceptadas en el país, corresponden siempre a la última edición vigente de la farmacopea respectiva.*

Parágrafo: El INVIMA podrá aceptar técnicas analíticas diferentes a las contenidas en las farmacopeas oficialmente aceptadas en el país, siempre y cuando, el interesado presente la validación respectiva y sea aprobada por dicho Instituto.

ARTÍCULO 130. CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS EN POSCOMERCIALIZACIÓN. *Para el control y vigilancia de los medicamentos que se comercialicen en el país, la autoridad sanitaria competente, empleará la farmacopea con la cual se concedió el registro sanitario, siempre en su última*

Acta No. 02 de 2015

Página 600 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

edición vigente.

Parágrafo. En caso de validación de técnicas analíticas, los resultados concluyentes corresponderán a los que se ajusten a las especificaciones de las farmacopeas oficialmente adoptadas en el país en su edición vigente.

Respecto a la actualización del programa de estabilidad natural:

Presentar el protocolo, datos, los resultados, tratamiento matemático y estadístico y las conclusiones de los estudios de estabilidad natural de los últimos tres años (2012, 2013, 2014) correspondientes a un lote por año y los resultados que estén en curso, para el año 2015. Estos estudios deben corresponder a las condiciones establecidas para la zona climática IV y/o a refrigeración, Teniendo en cuenta las características del medicamento en cuanto a fotosensibilidad y termolabilidad, de tal manera que se garantice el mantenimiento de las características de calidad, seguridad y eficacia a lo largo de su vida útil; para lo cual debe allegar soportes de la estabilidad: química, física, microbiológica, toxicológica terapéutica.

Respecto a la estabilidad en uso:

Presentar el protocolo, datos, los resultados, tratamiento matemático y estadístico y conclusiones de los estudios de estabilidad en uso del medicamento en los últimos tres años (2012, 2013, 2014) correspondientes a un lote por año y los resultados que estén en curso, para el año 2015. El estudio de estabilidad en uso debe incluir todos los medios de dilución propuestos por el interesado que van a ser utilizados en la administración a la paciente, en los cuales pueda verificarse entre otros aspectos: el tiempo máximo recomendado para la administración a la paciente y las características del equipo a emplear (debe proteger de la luz), teniendo en cuenta que este medicamento es termolábil y fotosensible, según lo reportado por la literatura. Este estudio debe ser realizado a las condiciones de la zona climática IV y ser utilizado inmediatamente una vez sea diluido.

Programa de farmacovigilancia:

- Con el fin de evaluar las actividades del Programa de Farmacovigilancia en torno a la Alerta Sanitaria y en general para todo el medicamento que contenga Oxitocina, es necesario que allegue la información que resuelva los siguientes interrogantes:

- Presentar el programa de farmacovigilancia donde se muestre la aplicación de la normatividad.
- Teniendo en cuenta la amplia distribución y naturaleza del medicamento se solicita informe qué programa han creado y desarrollado?.
- ¿Cuáles son las estadísticas sobre eventos adversos al medicamento detectados y reportados al sistema nacional de farmacovigilancia?
- ¿Cuál es el procedimiento estandarizado para la notificación, registro y procesamiento de eventos, análisis clínico de la información, responsable del reporte entre otros aspectos?

Atendiendo a los posibles fallos terapéuticos asociados al uso del medicamento se solicita a los interesados presentar ante este Instituto el Plan para la mitigación del riesgo el cual deberá incluir, entre otros los siguientes aspectos:

- La Información para Prescribir e Inserto en donde se incluyan las nuevas condiciones de almacenamiento, la información de estabilidad en uso y las demás precauciones que consideren relevantes en la materia. En caso de no estar autorizada esta información deberá ser presentada a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos para el respectivo trámite.
- La revisión de las condiciones de almacenamiento y tiempo de vida útil en congruencia con los hallazgos obtenidos en relación a la Alerta Sanitaria.
- La Formulación calculada para la liberación del producto terminado con no menos del 100%.

Teniendo en cuenta el Art. 102 del decreto 677/95 el cual establece.

“De la responsabilidad. Los titulares de licencias de funcionamiento y registros sanitarios otorgados conforme al procedimiento previsto en el presente Decreto, serán responsables de la veracidad de la información suministrada y del cumplimiento de las normas sanitarias bajo las cuales fue expedido el acto administrativo que los otorga. El fabricante y el titular del registro sanitario deberán cumplir en todo momento las normas técnico-sanitarias, así como las condiciones de fabricación y de control de calidad exigidas, y es bajo este supuesto que el Invima expide la correspondiente licencia o registro. En consecuencia, los efectos adversos que sobre la salud individual o colectiva pueda experimentar la población usuaria de los productos, por transgresión de las normas y/o condiciones establecidas, será responsabilidad de los fabricantes y titulares de los registros sanitarios”,

El interesado deberá garantizar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento en la Zona Climática IV, propia de Colombia durante todo el tiempo de vida útil del mismo y suministrará la información de las condiciones de uso que deben aplicarse debido a la sensibilidad del medicamento a factores ambientales tales como: temperatura, luz.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Oxitocina, en solución inyectable, con el fin de verificar que las condiciones de comercialización se ajustan a las condiciones en las cuales se otorgó el registro sanitario y evaluar el riesgo detectado sobre la comercialización del mismo.

3.6.4. SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (IECA / ARAII)

Radicado : 14104995

Fecha : 2014/10/21

Interesado : Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora información de seguridad referente al uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema Renina-Angiotensina (IECA / ARAII) frente los comunicados emitidos por la Agencia Europea de medicamento (EMA) y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Antecedentes:

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el 11 de abril de 2014 realizó una publicación de información de seguridad mediante la cual comunicó que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) finalizó la evaluación del balance beneficio-riesgo del uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), constituidos por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y Aliskireno (inhibidor directo de la renina).

Esta revisión se inició después de publicarse un metanálisis¹ en el que se observó que la asociación de fármacos con acción sobre el SRA podía incrementar el riesgo de hiperkalemia, hipotensión y falla renal en comparación con la monoterapia, sin observarse beneficios adicionales en términos de mortalidad global. Este metanálisis

incluyó estudios que comparaban, tanto la combinación de IECA-ARA II como IECA-Aliskireno o ARA II-Aliskireno, frente a la monoterapia con IECA o ARA II.

Previamente en el 2012, la agencia había revisado el balance beneficio-riesgo del uso combinado de Aliskireno con IECA/ARA II, concluyéndose que puede incrementar el riesgo de reacciones adversas, por lo que esta combinación se contraindicó en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal leve-moderada y no se recomendaba su uso en el resto de la población.

La agencia informo que en esta revisión se han analizado los datos procedentes de ensayos clínicos, incluyendo los estudios ONTARGET² y VA NEPHRON-D³, así como los resultados de diversos metanálisis.

Tras la revisión de la información disponible, el PRAC ha concluido que el uso combinado de IECA, ARA II o Aliskireno incrementa el riesgo de hiperkalcemia, hipotensión y falla renal en comparación con la monoterapia. Además, no se han observado beneficios adicionales significativos de la terapia combinada frente a la monoterapia en términos de mortalidad global ni de morbilidad cardiovascular o renal.

En consecuencia las recomendaciones del PRAC tras esta revisión son las siguientes:

- No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.
- En los casos en los que esta combinación se considere imprescindible, debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, llevándose a cabo una estrecha monitorización de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial.
- La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.
- Candesartan y valsartan se mantienen autorizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en combinación con un IECA en aquellos pacientes que se mantienen sintomáticos, a pesar de una terapia óptima, y que no pueden utilizar antagonistas de los mineralcorticoides.

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser ratificadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Mientras tanto, y como medida de precaución, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomendó lo siguiente:

- No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos excepcionales en los que se considere imprescindible.
- En los casos en los que esta combinación se considerase imprescindible, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con

experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial.

- Se recuerda a los profesionales sanitarios que la combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.

Finalmente, el 23 de mayo de 2014, el CHMP emitió un comunicado a través del cual respalda las recomendaciones realizadas por la PRAC, además remitieron la información a la Comisión Europea, quien pronunciará una decisión final válida en toda la Unión Europea en su debido momento. El CHMP de igual forma recomienda a los profesionales de la salud⁵:

- Con base en la evidencia actual, la terapia de bloqueo dual con el uso combinado de inhibidores de la ECA, ARA II o Aliskireno no se recomienda en ningún paciente. En particular, los inhibidores de la ECA y los ARA II no debe utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética, y contraindicaciones existentes sobre la utilización de Aliskireno, ya sea con un ARA II o un inhibidor de la ECA en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal de moderada a grave confirmada (TFG <60 ml / min / 1,73 m2).
- En casos individuales en los que se considera absolutamente esencial el uso combinado de un inhibidor de la ECA y ARB, debe llevarse a cabo bajo supervisión de un especialista con una estrecha monitorización de la función renal, electrolitos y la presión arterial.
- Tal uso supervisado incluiría el uso bajo formula medica de candesartán o valsartán como tratamiento adicional a los inhibidores de la ECA en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, el bloqueo dual debe limitarse a aquellos que no toleren los antagonistas de mineralocorticoides y persistan con síntomas a pesar de la terapia óptima.

Evidencia que respalda la alerta:

En 2013, Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos controlados aleatorios que comparaban la eficacia a largo plazo y los efectos adversos de los bloqueadores duales del sistema renina-angiotensina (inhibidores de la IECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina o Aliskireno) con la monoterapia. Se revisaron 33 ensayos clínicos que incluyeron 68 405 pacientes (edad promedio 61 años, 71% hombres). Se encontró que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina no se asoció con la mortalidad por todas causas (riesgo relativo 0,97, intervalo de confianza 95% 0,89 a 1,06) y la mortalidad cardiovascular (0,96, 0,88 a 1,05) en comparación con la monoterapia. En comparación con la monoterapia, la terapia dual

Acta No. 02 de 2015

Página 605 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

se asoció con una reducción del 18% en las admisiones a hospital por insuficiencia cardíaca (0,82, 0,74 a 0,92). Sin embargo, en comparación con monoterapia, la terapia dual se asoció con un aumento del 55% en el riesgo de hiperkalemia ($P < 0,001$), un aumento del 66% en el riesgo de hipotensión ($p < 0,001$), un aumento del 41% en el riesgo de insuficiencia renal ($P = 0,01$), y un aumento del 27% en el riesgo de suspensión de la terapia debido a eventos adversos ($P < 0,001$). En el estudio se concluyó que aunque el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina puede tener efectos aparentemente beneficiosos sobre ciertos criterios indirectos de valoración, no logró reducir la mortalidad y se asoció con un aumento en el riesgo de presentar eventos adversos, como hiperkalemia, hipotensión e insuficiencia renal comparado con la monoterapia. La relación riesgo/beneficio se opone al uso de la terapia dual.

1. En *New England Journal of Medicine* el 12 de noviembre de 2013 se publicó los resultados de un estudio diseñado para comprobar la seguridad y la eficacia de la combinación con un inhibidor de la IECA (Lisinopril) y un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Losartan), en comparación con la monoterapia para retrasar la progresión de la nefropatía diabética con proteinuria. El estudio se detuvo antes de tiempo debido a problemas de seguridad presentados. Los resultados muestran que la terapia combinada aumenta el riesgo de hiperkalemia (6,3 eventos por 100 personas-año, frente a 2,6 eventos por 100 años-persona con la monoterapia, $p < 0,001$) y la insuficiencia renal aguda (12,2 vs 6,7 eventos por 100 personas-año, $p < 0,001$). Los autores concluyeron que la combinación de un inhibidor de la IECA y un antagonista de los receptores de la angiotensina II se asoció con un mayor riesgo de eventos adversos entre los pacientes con nefropatía diabética y no proporciona un beneficio clínico global.

Conclusiones y Recomendaciones:

Análisis y propuestas por parte del Grupo de Farmacovigilancia

1. Se recomienda incluir como advertencias en el etiquetado, inserto e información para prescribir de los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA):
 - o No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Acta No. 02 de 2015

Página 606 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

2. Se recomienda incluir como contraindicaciones en el etiquetado, inserto e información para prescribir de los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA):
 - La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.
3. Se recomienda incluir como precauciones en el inserto e información para prescribir de los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA):
 - No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principios activos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

- Se recomienda incluir en las Advertencias del producto:

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

- Se recomienda incluir en las Contraindicaciones del producto:

La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.

- Se recomienda incluir en las Precauciones del producto:

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

3.6.5. INTERFERÓN BETA

Radicado : 14094959

Acta No. 02 de 2015

Página 607 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/09/25

Interesado : Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Información de seguridad para los medicamentos que contengan como principio activo Interferón Beta (1a y 1b) frente a la alerta emitida por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Antecedentes:

En febrero de 2014, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) realizó la evaluación de la información relacionada con la señal de microangiopatía trombótica (MAT) para los Interferones Beta, considerando que la información revisada soporta una asociación de la MAT con medicamentos que contienen interferón beta como principio activo. El comité concluyó que la ficha técnica de estos productos debía actualizarse con el fin de describir:

El posible riesgo de MAT, una reacción grave y potencialmente mortal, incluyendo la posibilidad de desarrollarse en un par de semanas o años después del inicio del tratamiento

La necesidad de monitorizar esta reacción adversa.

La suspensión del medicamento y la priorización de tratamiento en caso de que este evento ocurra.

Además, el comité considera que se debe enviar una carta a los profesionales sanitarios, advirtiéndoles el riesgo potencial de MAT y la importancia de conocer los signos iniciales de esta reacción adversa.

Asimismo, la PRAC en dicha reunión también evaluó el riesgo de síndrome nefrótico asociado a estos medicamentos y considero que los datos disponibles apoyan una posible asociación causal entre el interferón beta-1a e interferón beta-1b y el riesgo de síndrome nefrótico, afirmando que la información del producto se debía actualizar con el fin de incluir advertencias sobre el síndrome nefrótico y glomeruloesclerosis focal y segmentaria que pueden presentarse tras el consumo de este tipo de medicamentos.

Posteriormente, en sus reuniones de abril y Julio de 2014, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) con base en las recomendaciones emitidas por la PRAC, decide actualizar las fichas técnicas de los productos que contienen Interferón Beta para agregar información de seguridad con respecto a la microangiopatía trombótica, el riesgo de síndrome nefrótico y glomeruloesclerosis.

Acta No. 02 de 2015

Página 608 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Por su parte, la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) el 01 de Septiembre de 2014, realizó una publicación de información de seguridad en la cual informa:

“Las agencias de medicamentos de la Unión Europea (UE), en el marco del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), han llevado a cabo la evaluación de los datos disponibles sobre la asociación de microangiopatía trombótica (MAT) y síndrome nefrótico (SN) con el uso de Interferones beta en pacientes con esclerosis múltiple.

Estas reacciones se identificaron tras recibirse varios casos a través de los sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y su evaluación concluye que el uso de Interferones beta puede asociarse con la aparición de MAT, así como de SN con nefropatías subyacentes. En ambos casos, su aparición puede ocurrir transcurridas varias semanas o incluso años desde el inicio del tratamiento. La mayoría de los casos de MAT se manifestaron como púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome urémico hemolítico”

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios implicados en el seguimiento de los pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento con Interferones beta lo siguiente:

“En relación con la microangiopatía trombótica:

Vigilar la aparición de manifestaciones clínicas de MAT y, en tal caso, realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.

En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

En relación con el síndrome nefrótico:

Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de SN, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal.

En caso de aparición de SN, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.”

El laboratorio Bayer S.A. expuso la posición de la empresa frente a la riesgo de microangiopatía trombótica y síndrome nefrótico relacionados con el uso de Interferones beta mediante el radicado 14087236 con fecha 05/09/2014, en el cual afirma: “Basándose en investigaciones de Bayer de ambas señales se concluye que no

es necesaria una actualización de la información básica de seguridad de referencia para el Betaferon (es decir, no actualizar la CCDS y el RMP núcleo, y por lo tanto no hay actividades adicionales de minimización de riesgos , por ejemplo carta de comunicación directa a los profesional de la salud (DHPC)". (Anexo 1. Copia radicado 14087236 del 05/9/2014)

Información de estudios clínicos y reportes en Colombia:

En cuanto a ensayos clínicos con esta molécula, actualmente en el país se encuentran activos lo siguientes protocolos:

Estudio de farmacodinamia comparativo sorteado con evaluador ciego para valorar el efecto sobre moléculas de adhesión vascular solubles (sVCAM) de Jumtab (Interferón Beta 1a) y Avonex (Interferón Beta 1a) en pacientes con Esclerosis Múltiple remitente-recurrente en su fase inicial y evaluación de la seguridad y eficacia de Jumtab (Interferón Beta 1a) en comparación con Avonex (Interferón Beta 1a) en su fase de extensión.

Protocolo: PRO-2408. Jumtab

Código: INVIMA PI-BL-53

Patrocinador: Probiomed S.A

Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, grupo paralelo, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad del Interferón Pergilado Beta 1a (BIIB017) en pacientes con recaídas Esclerosis Múltiple

Código: PI-PP-241

Patrocinador: Biogen Idec

Estudio aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, de grupos paralelos para evaluar la eficacia y seguridad de ocrelizumab en comparación con Interferón beta-1a (Rebif) en pacientes con esclerosis múltiple reincidente

Protocolo: WA21093

Código: INVIMA PI-QC-619

Patrocinador: F. Hoffmann-La Roche Ltd/Genentech Inc.

Fuente: Grupo de Buenas Prácticas Clínicas – INVIMA 16/09/2014

Evidencia que respalda la alerta:

En 2006, se reportó el caso de una mujer de 43 años con esclerosis múltiple (EM) quien tuvo síndrome nefrótico 21 meses después de iniciar el tratamiento con interferón beta-1b (IFN). La paciente no había tomado ningún medicamento excepto el IFN-beta-1b. Dado que el síndrome nefrótico podía ser inducido por la terapia con IFN, el tratamiento se suspendió. La biopsia renal reveló que tenía el síndrome nefrótico. La proteinuria,

Acta No. 02 de 2015

Página 610 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

hipoalbuminemia y el edema general fueron empeorando incluso 2 semanas después de la suspensión del medicamento, por lo cual se inició tratamiento con corticosteroides orales (prednisolona 40 mg / día). El síndrome nefrótico fue tratado exitosamente con la prednisolona. La dosis de prednisolona fue disminuida, sin una recaída, y luego se detuvo el tratamiento con corticosteroides. A continuación, la terapia con IFN-beta-1b se reanudó, y la paciente presentó remisión tanto del síndrome nefrótico como de la EM. Los autores concluyen que aunque la proteinuria y síndrome nefrótico son reacciones adversas poco frecuentes de la terapia con IFN-beta-1b, los médicos deben prestar atención a los síntomas clínicos y resultados de laboratorio.

En 2012, en un reporte de caso publicado en el “International Journal of Nephrology and Renovascular Disease”, una paciente femenina de 37 años de edad con historia clínica de esclerosis múltiple de 20 años, tratada con interfeon Beta debido a una recaída sensitiva que afectó la médula espinal y ambas piernas durante los últimos cinco meses, presentó diagnóstico de microangiopatía trombótica, la cual se encontraba posiblemente asociada al consumo de interfeon Beta. Con base en lo anterior, los autores concluyeron que la microangiopatía trombótica inducida por el interferón-beta es un efecto secundario poco común que se manifiesta como lesión renal aguda o subaguda. Finalmente se recomienda detectar a la menor brevedad posible con el fin conocer y esclarecer el mecanismo de la lesión microangiopática.

Conclusiones y Recomendaciones:

Análisis y Propuestas por parte del Grupo de Farmacovigilancia:

Se recomienda incluir como advertencias en el etiquetado de los productos, insertos e información para prescribir de los medicamentos que contienen como principio activo Interferón Beta-1a y 1b:

Casos de microangiopatía trombótica, que se manifiesta como púrpura trombocitopénica trombótica (TTP) o síndrome urémico hemolítico (SUH) se han reportado con medicamentos que contienen Interferón Beta, que pueden ocurrir varias semanas e incluso años después de comenzar el tratamiento con interferón beta.

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes, incluyendo la glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante (GEFS), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulonefritis membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta como principio activo

Se recomienda incluir como precauciones en los insertos e información para prescribir de los medicamentos que contienen como principio activo Interferón Beta-1a y 1b:

En relación con la microangiopatía trombótica:

Vigilar la aparición de manifestaciones clínicas de MAT y, en tal caso, realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.

En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

En relación con el síndrome nefrótico:

Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de SN, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal.

En caso de aparición de SN, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Interferón Beta (1a y 1b), con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Se recomienda incluir en las Precauciones de los productos:

En relación con la microangiopatía trombótica:

Vigilar la aparición de manifestaciones clínicas de MAT y, en tal caso, realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.

En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

En relación con el síndrome nefrótico:

Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de SN, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal.

En caso de aparición de SN, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

3.6.6. AMBROXOL Y BROMHEXINA

Radicado : 15006123

Fecha : 2015/01/23

Interesado : Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Información de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo Ambroxol y Bromhexina en respuesta a solicitud realizada por parte de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante concepto de acta 26 de 2014.

Antecedentes:

El 12 de enero de 2015, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publicó el resultado de la revisión de medicamentos que contienen Ambroxol o Bromhexina. Basado en la preocupación del potencial riesgo de reacciones alérgicas asociado al uso de estos medicamentos ampliamente utilizados como expectorantes.

El PRAC considera que el riesgo de reacciones alérgicas es pequeño, pero recomendó que la información de los productos sea actualizada con los datos disponibles sobre reacciones alérgicas severas, y que deben ser incluidas las reacciones cutáneas severas (SCARs por su sigla en inglés) como reacciones adversas. Las reacciones cutáneas severas incluyen condiciones como eritema multiforme y Síndrome de Stevens Johnson.

La revisión fue llevada a cabo por solicitud de la agencia de medicamentos Belga (AFMPS) tras recibir reportes de reacciones alérgicas y cutáneas severas con Ambroxol. Además, la agencia Belga mostró preocupación por el uso de Ambroxol como expectorante en niños menores de 6 años de edad, y consideraba que los beneficios de estos medicamentos no eran mayores que sus riesgos para este tipo de población. También fueron identificados varios casos de SCARs, posiblemente vinculados a Ambroxol, en la literatura médica.

La revisión incluyó también medicamentos que contienen Bromhexina, ya que este fármaco se convierte principalmente en el organismo en Ambroxol. Además, hubo algunos reportes que asocian el uso de Bromhexina con reacciones alérgicas.

Acta No. 02 de 2015

Página 613 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El PRAC evaluó la información disponible y todos los reportes de reacciones alérgicas graves y SCARs con Ambroxol y Bromhexina. El PRAC confirmó que el riesgo conocido de reacciones alérgicas sigue siendo pequeño. El Comité determinó también un pequeño riesgo de SCARs asociadas con estos medicamentos. Con base en estas conclusiones, el PRAC recomendó añadir el riesgo de SCARs en la información del producto, junto con el consejo de interrumpir el tratamiento inmediatamente si se presentan síntomas de SCARs.

Las recomendaciones del PRAC se remitirán al Grupo de Coordinación para el Reconocimiento Mutuo y Procedimientos Descentralizados – Humanos (del CMDh), que adoptará una posición final.

Descripción del Problema:

Se procedió a realizar una búsqueda sistemática en las agencias regulatorias, con el objetivo de conocer la gestión realizada al respecto; se listan a continuación los enlaces de interés, con la descripción del comunicado emitido por cada agencia (ver cuadro 1).

Cuadro 1. Fuentes de información y enlaces consultados de otras agencias regulatorias internacionales. Programa de Farmacovigilancia INVIMA. Corte Enero 15 de 2015.

No.	Agencia	País	Página	Alerta
1	DIGEMID	Perú	http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?seccion=3&IdItem=1584	En abril de 2014 informó a la comunidad en general que la EMA había iniciado la revisión de los medicamentos que contienen Ambroxol y Bromhexina.

No.	Agencia	País	Página	Alerta
2	REDCIMLAC	Organización Panamericana de la Salud	http://web2.redcimlac.org/index.php?option=com_content&view=article&id=914:prac-considera-el-riesgo-de-reacciones-alergicas-graves-con-medicamentos-que-contienen-ambroxol-y-bromhexina-es-pequeno&catid=5:alertas-sanitarias&Itemid=40	En Enero 12 de 2015, informó de los resultados de la revisión del PRAC sobre medicamentos que contienen Ambroxol y Bromhexina, en la cual considera que el riesgo de reacciones alérgicas graves es pequeño.
3	FDA	Estados Unidos	http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm199082.htm	Actualmente no se encuentra información con respecto a la alerta relacionada.
4	AEMPS	España	http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguiridad/home.htm	Actualmente no se encuentra información con respecto a la alerta relacionada.
5	ANMAT	Argentina	http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Resumen_Internacional.asp	Actualmente no se encuentra información con respecto a la alerta relacionada.
6	TGA	Australia	http://www.tga.gov.au/safety/alerts-current.htm#.U7xFYfI5MkN	Actualmente no se encuentra información con respecto a la alerta relacionada.
7	ANSM	Francia	http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante	Actualmente no se encuentra información con respecto a la alerta relacionada.
8	MHRA	Reino Unido	http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarnings/alertsandrecalls/index.htm	Actualmente no se encuentra información con respecto a la alerta relacionada.

No.	Agencia	País	Página	Alerta
9	COFEPRIS	México	http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Comunicados.aspx	Actualmente no se encuentra información con respecto a la alerta relacionada.
10	CECMED	Cuba	http://www.cecmec.med.cu/Page/Alerta-7.htm	Actualmente no se encuentra información con respecto a la alerta relacionada.

Acta No. 02 de 2015

Página 615 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

11	ANVISA	Brasil	http://portal.anvisa.gov.br/wp/s/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+-+Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Farmacovigilancia	Actualmente no se encuentra información con respecto a la alerta relacionada.
----	--------	--------	---	---

Casos de Farmacovigilancia reportados en Colombia:

Para el caso de Colombia, en el periodo comprendido entre 2002 y 2014 se han registrado 3 reportes de eventos adversos asociados con el uso de Ambroxol, en el cual se identificaron 5 reacciones adversas. En cuanto a los reportes de Bromhexina en dicho periodo se registraron 4 reportes que incluyen 6 reacciones adversas. Estos eventos adversos se clasifican de la siguiente manera:

Seriedad: En cuanto a la seriedad de las reacciones adversas, se observa una mayor proporción (72.7%) de reacciones adversas no serias asociadas a medicamentos que contienen Ambroxol y Bromhexina (Cuadro 4).

Cuadro 4. Clasificación de las reacciones adversas a Ambroxol y Bromhexina según seriedad. INVIMA .Año 2002 – 2014.

No	Principio Activo	Serias	No Serias
1	Ambroxol	2	3
2	Bromhexina	1	5
	Total	3	8

Causalidad: Según los criterios de causalidad de la Organización Mundial de la Salud, las reacciones adversas asociadas al consumo de Ambroxol y Bromhexina se clasificaron de la siguiente manera: (Cuadro 5)

Cuadro 5. Clasificación según la causalidad de las reacciones adversas asociadas al uso de Ambroxol y Bromhexina. INVIMA. Año 2002 – 2014.

Principio Activo	Probable	Posible	Condicional/No Clasificada
Ambroxol	1	4	0
Bromhexina	2	3	1

Sistema Alterado: Las reacciones adversas reportadas se distribuyen según el sistema afectado (Cuadro 6). Se observa que se registraron 5 reacciones adversas asociadas al

consumo de Ambroxol y Bromhexina que afectaron la piel y sus anexos como Rash, Eritema y Prurito.

Cuadro 6. Número de reacciones adversas reportadas del Ambroxol y Bromhexina según el sistema afectado. INVIMA. Año 2002 – 2014

No	Sistema Alterado	Ambroxol	Bromhexina
1	Alteraciones de la piel y anexos	2	3
2	Alteraciones generales	3	-
3	Alteraciones del sistema nervioso central y periférico	-	1
4	Alteraciones del sistema respiratorio	-	2
	Total general	5	6

No se reportaron casos de reacciones cutáneas severas como eritema multiforme y Síndrome de Stevens Johnson

Mortalidad: No se han reportado casos de Mortalidad en los casos estudiados.

Información de estudios clínicos y reportes en Colombia:

En cuanto a ensayos clínicos con estas moléculas, en el país no existen registros ni como medicamento en investigación, ni como medicamento comparador. De igual forma tampoco se encuentran reportes de casos de Eventos Adversos relacionados con esta molécula.

Evidencia que respalda la alerta:

En 2013 Reactions Weekly, reportó el caso de una mujer de 58 años de edad que desarrollo Eritema Exudativo Multiforme y síndrome de Stevens Johnson (EEMM / SSJ) al mismo tiempo que consumía Ambroxol (dosis y la vía no especificada) para una infección del tracto respiratorio leve. Una semana después de comenzar el medicamento, presentó ampollas grandes que afectaron las manos y los pies, con erosiones dolorosas de la mucosa, lesiones planas y máculas que afectaron su tronco. Un diagnóstico de EEMM / SSJ fue apoyado por la histología. Una prueba de transformación de linfocitos fue positiva para Ambroxol. El autor comenta que la prueba de estimulación de linfocitos fue positiva para Ambroxol en este paciente, adicionalmente sugiere que al no ser conocida exactamente la causa del evento (EEMM / SSJ), esta requiere una mayor investigación.

Conclusiones y Recomendaciones:

Análisis y Propuestas por parte del Grupo de Farmacovigilancia:

Se recomienda incluir como advertencias en el etiquetado, insertos e información para prescribir de todos los productos que contienen Ambroxol y Bromhexina como principio activo:

“Se han descrito casos de reacciones cutáneas severas como eritema multiforme y Síndrome de Stevens Johnson. En caso de que se produzcan lesiones en la piel o mucosas, el tratamiento se debe suspender inmediatamente.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que los productos con principio activo ambroxol, que no tengan en sus Advertencias lo relacionado con reacciones cutáneas, deben incluir en este ítem lo siguiente: “Se han descrito casos de reacciones cutáneas severas como eritema multiforme y Síndrome de Stevens Johnson. En caso de que se produzcan lesiones en la piel o mucosas, el tratamiento se debe suspender inmediatamente”

Dado que es una reacción que la mayoría de los productos ya incluyen, la Sala estará atenta a su inclusión.

3.6.7. MISOPROSTOL

Radicado : 14125438
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora información relacionada con los eventos adversos registrados en la base de datos del Programa Nacional de Farmacovigilancia asociados al uso de Misoprostol.

El Misoprostol cuenta con 9 registros sanitarios vigentes que se relacionan a continuación (Cuadro 1.)

Cuadro 1. Número de Registros Sanitarios vigentes para el Principio activo Misoprostol. Códigos CUM INVIMA. Diciembre 2014

No.	PRODUCTO	TITULAR	REGISTRO
1	CYTIL ® V 25 MCG	TECNOQUIMICAS S.A.	INVIMA 2013M-0014209
2	CYTIL V 200 MCG	TECNOQUIMICAS S.A.	INVIMA 2010M-0011559
3	CYTIL V 50 MCG	TECNOQUIMICAS S.A.	INVIMA 2010M-0011274
4	CYTIL® 200 MCG	TECNOQUIMICAS S.A.	INVIMA 2010 M-015026-R1
5	INDUSTOL 200 UG TABLETA VAGINAL	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.	INVIMA 2010M-0011306
6	INDUSTOL 25 MCG TABLETA VAGINAL	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.	INVIMA 2010M-0011305
7	INDUSTOL(R) 100 MCG TABLETA VAGINAL	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.	INVIMA 2010M-0011307
8	MISOPROS V 200 MCG	GRUPO FARMACEUTICO COLOMBIANO LTDA. GRUFARCOL LTDA.	INVIMA 2010M-0010857
9	MISOPROS V 50 MCG	GRUPO FARMACEUTICO COLOMBIANO LTDA. GRUFARCOL LTDA.	INVIMA 2010M-0011136

FUENTE: Códigos CUM INVIMA. Diciembre 2014

En el periodo comprendido entre 2002 y 2014 se han registrado 5 reportes de eventos adversos asociados con el uso de Misoprostol, en los cuales se describen 15 reacciones adversas. Estas reacciones se clasifican de la siguiente manera:

- Severidad: 4 reacciones adversas fueron catalogados como serias (26.7%) y 11 como no serias (73.3%).
- Causalidad: Según los criterios de causalidad de la Organización Mundial de la Salud, las 15 reacciones adversas se clasifican de la siguiente manera: 14 reacciones adversas tuvieron una causalidad posible, que corresponden al 93.3% y 1 reacción adversa fue catalogada como Inclasificable debido a que la información era insuficiente o contradictoria en el reporte.
- Distribución de las reacciones adversas por sistema: Las reacciones adversas reportadas asociadas al medicamentos que contienen Misoprostol, se distribuyen según el sistema afectado de la siguiente manera: El 53.3 % de las reacciones se relacionan con alteraciones generales como escalofrío, sensación de calor, dolor y fallo terapéutico, el 13.3% corresponde a alteraciones del sistema gastrointestinal tales como Náuseas y Diarrea, y el 33.4% restante corresponde a alteraciones cardiovasculares, cutáneas, entre otros (ver Cuadro 2).

Cuadro 2. Número de reacciones adversas reportadas de Misoprostol según el sistema afectado. INVIMA. Año 2002 – 2014.

Sistema alterado	No de reacciones adversas	%
Alteraciones generales	8	53,3
Alteraciones del sistema gastrointestinal	2	13,3
Alteraciones cardiovasculares generales	1	6,7
Alteraciones de la piel y anexos	1	6,7
Alteraciones del ritmo y la frecuencia cardiacas	1	6,7
Alteraciones del sistema respiratorio	1	6,7
Alteraciones reproductivas de la mujer	1	6,7
Total general	15	100

Fuente: Sivicos última consulta 10/12/2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del informe allegado por el interesado.

3.6.8. POTENSEX

Radicado : 14127271

Fecha : 26/12/2014

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto que permita iniciar el llamado a revisión de oficio del medicamento Potensex, expediente 20011553, registro sanitario INVIMA 2010M-0010460, en concordancia con lo dispuesto en el literal A del Artículo 100 del decreto 677 de 1995, toda vez que:

Este instituto requiere con carácter urgente “determinar si el producto y su comercialización se ajustan a las condiciones en la cuales se otorgó el registro sanitario y las disposiciones sobre la materia”. (Literal A del Artículo 100 del decreto 677 de 1995).

La anterior solicitud se basa en la acta de visita realizada el 21/11/2013 y allegada a esta dirección mediante oficio No. 704-3116-2013 por parte de la dirección de operaciones sanitarias, al establecimiento BIOQUIMICO PHARMA S.A., con el fin de verificar la comercialización del producto Potensex, registro sanitario INVIMA 2010M-

Acta No. 02 de 2015

Página 620 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

0010460, y donde la sociedad BIOQUIMICO PHARMA S.A., manifestó no haber fabricado el producto de la referencia y no tener vínculo alguno con el señor Diego Gil Cordovés, quien es el titular del registro en mención.

Para dicha información la Dirección mediante oficio No. 600-1072-2014, informo al coordinador Grupo de Trabajo Territorial Centro Oriente “, lo siguiente:

“Que una vez revisada la base de este instituto, se encontró en el expediente No. 20011553, correspondiente al producto POTENSEX, la información allegada mediante radicado No. 2009135793 del 17/12/2009, en la cual reposa la copia del contrato de prestación de servicios de fabricación y empaque de productos farmacéuticos entre el señor Diego Gil Cordoves y Bioquimico Pharma S.A, firmado entre el señor Diego Gil Cordoves y la señora Maria Yolanda Mendez como representante legal de Bioquimico Pharma S.A.

De otro lado, también se encontró que mediante el citado radicado No. 2009135793 del 17/12/2009, se allego a este instituto carta aval de fabricación de lotes pilotos, mediante la cual la Dra. Cecilia Rico Ruiz, en calidad de directora técnica de Bioquimico Pharma S.A., avalo la información técnica que se presentó para la solicitud del registro sanitario del producto POTENSEX.”

Posteriormente, mediante radicados No. 14046071 y 14042504, la doctora Cecilia Rico Ruiz, solicito ver el expediente No. 20011553, con el fin de verificar la información que en el reposa. Para la anterior petición se citaron a las doctoras Cecilia Rocio Ruiz en calidad de directora técnica y a la doctora Lucia Vallejo, en calidad de gerente general de Bioquimico Pharma S.A. y se atendió la solicitud permitiéndoles ver la carta aval y el contrato de fabricación que reposan en el expediente No. 20011553, las doctoras en mención manifiestan que *“tanto la carta aval como el contrato de fabricación, tienen firmas falsas y que el expediente como tal es un montaje.”*

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a Revisión de Oficio el producto Potensex, con principio activo sildenafil 50 mg, número de expediente 20011553, registro sanitario INVIMA 2010M-0010460, con el fin de verificar que las condiciones de comercialización se ajustan a las condiciones en las cuales se otorgó el registro sanitario y evaluar el riesgo detectado sobre la comercialización del mismo.

Adicionalmente, la Sala considera que debe evaluarse el nombre del producto por cuanto no se ajusta a lo estipulado en el artículo 78 del Decreto 677 de 1995.

3.6.9. IVABRADINA

Radicado : 15006122
Fecha : 2015/01/23
Interesado : Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Información de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo Ivabradina con base en la alerta emitida por la agencia Europea de Medicamentos (EMA) y a los radicados 14113417 (13/11/2014) y 14118958 (01/12/2014) de Laboratorios Biopas S.A

Antecedentes:

El 07 de Noviembre de 2014, el Comité de Evaluación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC) por medio de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió un comunicado de seguridad en el cual recomendó medidas para reducir el riesgo de problemas cardiacos, incluyendo infarto de miocardio y bradicardia, en pacientes que consumen medicamentos que contienen como principio activo Ivabradina (Corlantor/Procoralan®).

El PRAC hizo recomendaciones sobre el monitoreo de la frecuencia cardiaca en reposo de los pacientes antes de iniciar el tratamiento o cuando se ajusta la dosis, las recomendaciones sobre cuándo se debe interrumpir el tratamiento y sobre el uso con otros medicamentos. Dado que los pacientes tratados con Ivabradina tienen un mayor riesgo de desarrollar fibrilación auricular, el PRAC recomienda el control de esta enfermedad en los pacientes tratados con este medicamento. Además, recomienda que cuando se utilice para la angina de pecho, Ivabradina sólo debe usarse para aliviar los síntomas ya que los datos disponibles no indican que el medicamento ofrezca beneficios sobre resultados como la reducción de paro cardiaco o muerte cardiovascular.

En su evaluación el PRAC también evaluó otros datos disponibles sobre la seguridad y eficacia de Ivabradina que mostró que el riesgo de fibrilación auricular aumenta en los pacientes tratados con Ivabradina en comparación con los controles (4,86% frente a 4,08%).

El PRAC observó que los pacientes en el estudio SIGNIFY comenzaron con una dosis superior a la recomendada de Ivabradina y recibieron hasta 10 mg dos veces al día,

Acta No. 02 de 2015

Página 622 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

que es mayor que la dosis diaria máxima actualmente autorizada (7,5 mg dos veces al día). El PRAC considera que la dosis más alta utilizada en el estudio no explica por completo los hallazgos. Sin embargo, el comité reiteró que la dosis inicial para la angina de pecho no debe exceder de 5 mg dos veces al día y que la dosis máxima no debe exceder de 7,5 mg dos veces al día.

Las recomendaciones del PRAC se remitieron al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), quien en 21/11/2014 generó un comunicado a través de la EMA adoptando una serie de recomendaciones que proporcionan una orientación clara a los pacientes y profesionales de la salud, las cuales se mencionan a continuación:

Información para pacientes:

- Corlantor / Procoralan es un medicamento utilizado para tratar los síntomas de la angina de pecho (dolor en el pecho debido a problemas con el flujo de sangre al corazón) y para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Dado que los pacientes tratados con Corlantor / Procoralan para los síntomas de angina pueden estar en mayor riesgo de problemas cardíacos tales como ataque al corazón, se han emitido recomendaciones para reducir este riesgo y asegurar que los beneficios sigan siendo superiores a los riesgos.
- Su médico sólo comenzará Corlantor / Procoralan si su frecuencia cardíaca en reposo es de al menos 70 latidos por minuto (LPM). Su médico le medirá regularmente su ritmo cardíaco en particular antes de iniciar el tratamiento y al ajustar la dosis.
- Su médico comenzará el tratamiento con Corlantor / Procoralan a una dosis de hasta 5 mg dos veces al día y procederá a aumentarla en caso que se considere necesario hasta un máximo de 7,5 mg dos veces al día.
- Su médico considerará detener o parar el tratamiento con Corlantor / Procoralan si los síntomas de la angina de pecho (como falta de aire) no mejoran dentro de 3 meses o si la mejora es sólo limitada.
- Corlantor / Procoralan no debe utilizarse junto con medicamentos como verapamilo o diltiazem que pueden reducir el ritmo cardíaco.
- Como Corlantor / Procoralan puede causar contracciones rápidas irregulares de las cámaras superiores del corazón (una condición conocida como fibrilación auricular), su médico controlará el funcionamiento regular del corazón y reconsiderará el tratamiento en el caso en que se desarrolle fibrilación auricular.

- En el caso de dudas consulte a su médico u otro profesional de la salud.

Información a profesionales de la salud:

- El balance beneficio-riesgo de Ivabradina sigue siendo positivo para las indicaciones autorizadas. Debido a un pequeño pero significativo aumento del riesgo combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca observado en pacientes con angina sintomática en el estudio SIGNIFY, se han emitido recomendaciones para reducir este riesgo.
- Los datos de SIGNIFY no han demostrado un efecto beneficioso para Ivabradina en la evolución cardiovascular en pacientes con enfermedad arterial coronaria sin insuficiencia cardíaca clínica. Su uso es sólo beneficioso para el tratamiento sintomático en los pacientes con angina de pecho estable crónica que no pueden ser tratados con beta bloqueadores, o en combinación con beta bloqueadores en pacientes no controlados adecuadamente con la sola administración de estos últimos.
- En el tratamiento sintomático de pacientes con angina crónica estable, Ivabradina sólo debe iniciarse si la frecuencia cardíaca en reposo del paciente es superior o igual a 70 latidos por minuto (lpm).
- La dosis inicial de Ivabradina no deberá superar los 5 mg dos veces al día y la dosis de mantenimiento no deberá exceder los 7,5 mg dos veces al día.
- Ivabradina deberá suspenderse si los síntomas de la angina de pecho no mejoran en un plazo de 3 meses. Además, la interrupción se deberá considerar si la mejora es sólo limitada y si no hay reducción clínicamente relevante en la frecuencia cardíaca en reposo dentro de los primeros 3 meses.
- El uso concomitante de Ivabradina con verapamilo o diltiazem está contraindicado.
- Antes de iniciar el tratamiento o con motivo de ajuste de dosis para la determinación de la frecuencia cardíaca se considera la realización de mediciones seriales de la frecuencia cardíaca, un electrocardiograma, o monitoreo ambulatorio de 24 horas.

- El riesgo de desarrollar fibrilación auricular aumenta en pacientes tratados con Ivabradina. Se recomienda la monitorización clínica regular para descartar la aparición de fibrilación auricular. En caso de aparición de fibrilación auricular durante el tratamiento, se deberá reconsiderar detenidamente balance beneficio/riesgo de continuar el tratamiento con Ivabradina.
- Si durante el tratamiento disminuye la frecuencia cardíaca en reposo por debajo de 50 latidos por minuto o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, la dosis deberá reducirse (la dosis más baja es de 2,5 mg dos veces al día). Si, a pesar de la reducción de la dosis, la frecuencia cardíaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia, el tratamiento debe ser interrumpido.

Con base en lo anteriormente mencionado Laboratorios Biopas S.A mediante los radicados 14113417 (13/11/2014) y 14118958 (01/12/2014) presenta la información relacionada en los comunicados emitidos por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y adicionalmente informa que las características del producto y el prospecto para pacientes aprobados en Colombia serán actualizados con las modificaciones respectivas.

Evidencia que respalda la alerta:

- El estudio signify¹, mostró que en un subgrupo de pacientes con angina sintomática hubo un aumento pequeño pero significativo en el riesgo combinado de muerte cardiovascular o infarto agudo de miocardio (no fatal) con Corlantor / Procoralan en comparación con placebo (3,4% vs 2,9%, tasas de incidencia anual). Los datos también indican un mayor riesgo de bradicardia con Corlantor / Procoralan en comparación con el placebo (17,9% frente a 2,1%).

Dentro de la evaluación del estudio, la EMA también analizó los datos adicionales sobre seguridad y eficacia de Corlantor / Procoralan, los cuales demostraron que el riesgo de fibrilación auricular aumenta en los pacientes tratados con Corlantor / Procoralan en comparación con los controles (4,9% vs 4,1%). En el estudio signify, la fibrilación auricular se observó en el 5,3% de los pacientes que consumían Corlantor / Procoralan en comparación con 3,8% en el grupo placebo.

Los pacientes del estudio signify iniciaron con una dosis superior a la recomendada de Corlantor / Procoralan y recibieron hasta 10 mg dos veces al día, una dosis mayor a la diaria máxima actualmente autorizada (7,5 mg dos

veces al día). Sin embargo, la EMA considera que la dosis utilizada en el estudio no justifica por completo los hallazgos encontrados. Adicionalmente, la Agencia ha reiterado que la dosis inicial para la angina de pecho no debe exceder de 5 mg dos veces al día y que la dosis máxima no debe exceder de 7,5 mg dos veces al día.

Conclusiones y Recomendaciones:

Análisis y Propuestas por parte del Grupo de Farmacovigilancia:

- Se recomienda incluir como advertencias en el etiquetado, inserto e información para prescribir de los medicamentos que contienen Ivabradina como principio activo:
 - “Ivabradina deberá suspenderse si los síntomas de la angina de pecho no mejoran en un plazo de 3 meses. Además, la interrupción deberá ser considerada si la mejoría es sólo limitada y si no hay reducción clínicamente relevante en la frecuencia cardiaca en reposo dentro de los primeros 3 meses.
 - El riesgo de desarrollar fibrilación auricular aumenta en pacientes tratados con Ivabradina. En caso de aparición de fibrilación auricular durante el tratamiento, se deberá reconsiderar detenidamente balance beneficio/riesgo de continuar el tratamiento con Ivabradina.
- Se recomienda incluir como contraindicaciones en el etiquetado, inserto e información para prescribir de los medicamentos que contienen Ivabradina como principio activo:
 - “El uso concomitante de Ivabradina con verapamilo o diltiazem está contraindicado”
- Se recomienda incluir dentro de la posología de todos los productos que contienen Ivabradina como principio activo:
 - La dosis inicial de Ivabradina no deberá superar los 5 mg dos veces al día y la dosis de mantenimiento no deberá exceder los 7,5 mg dos veces al día.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Ivabradina,

con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Se recomienda incluir en las Advertencias del producto:

- Ivabradina deberá suspenderse si los síntomas de la angina de pecho no mejoran en un plazo de 3 meses. Además, la interrupción deberá ser considerada si la mejoría es sólo limitada y si no hay reducción clínicamente relevante en la frecuencia cardiaca en reposo dentro de los primeros 3 meses.
- El riesgo de desarrollar fibrilación auricular aumenta en pacientes tratados con Ivabradina. En caso de aparición de fibrilación auricular durante el tratamiento, se deberá reconsiderar detenidamente balance beneficio/riesgo de continuar el tratamiento con Ivabradina.

Se recomienda incluir en las Contraindicaciones del producto:

- El uso concomitante de Ivabradina con verapamilo o diltiazem está contraindicado

Se recomienda incluir en la Posología del producto:

- La dosis inicial de Ivabradina no deberá superar los 5 mg dos veces al día y la dosis de mantenimiento no deberá exceder los 7,5 mg dos veces al día.

3.6.10. CALCITRIOL

Radicado : 15005583/14124564

Fecha : 2015/01/22 - 2014/12/17

Interesado : Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora información de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo Calcitriol con base en el radicado 14124564 (17/12/2014) de Biotoscana Farma S.A.

Antecedentes:

Acta No. 02 de 2015

Página 627 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Mediante radicado 14124564 de 17/12/2014 Biotoscana Farma S.A. realizo una consulta con el fin de conocer la pertinencia de incluir dentro de las precauciones y advertencias del producto Citriopor® Calcitriol capsulas la siguiente información:

“Test de Laboratorio:

- *En pacientes con predialisis, Zemplar Capsulas puede incrementar la creatinina sérica y por tanto disminuir el GFR estimado. Efectos similares han sido también observados con Calcitriol”*

Lo anterior, teniendo en cuenta el concepto emitido por parte de la agencia de Estados Unidos FDA en Agosto de 2014 sobre el producto Zemplar (Paricalcitol), en el cual se actualizó la información de seguridad contenida en las etiquetas del producto.

Evidencia que respalda la alerta:

1. En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado en paralelo de 24 meses de duración se comparó el tratamiento con 1,25- (OH) 2D3 (calcitriol) con placebo. El estudio fue completado por 15 pacientes que recibieron placebo y 12 pacientes que recibieron calcitriol. Dentro de los resultados del estudio, se observó una disminución en el aclaramiento de creatinina en dos pacientes, uno de los cuales tenía nefrolitiasis en la ecografía.
2. Dentro de la información descrita en la ficha técnica del producto (Calcitriol) se describe lo siguiente: “Puede aumentar la creatinina sérica y el riesgo de hipercalcemia”
3. Muy recientemente se ha abierto otra posibilidad de tratamiento de la proteinuria utilizando el análogo de la vitamina D: paricalcitol. Se han publicado los resultados del estudio VITAL, realizado en 281 pacientes diabéticos con proteinuria medida por cociente albúmina/creatinina, en tratamiento con IECA o ARA II y que fueron aleatorizados a tres grupos: placebo, paricalcitol a dosis de 1 µg y paricalcitol a dosis de 2 µg, con un período de seguimiento de 24 semanas. El objetivo principal del estudio fue la reducción del cociente albúmina/creatinina y, el secundario, la proteinuria diaria y el número de pacientes en los que ésta desciende más del 15%.

La dosis de 2 µg de paricalcitol demuestra ser eficaz y superior al placebo, reduciendo un 18% el cociente albúmina/creatinina, un 25% la proteinuria de 24 horas, y un 55% de los pacientes consiguen descensos superiores al 15% del cociente albúmina/creatinina, frente a un 40% del grupo placebo. La reducción de la proteinuria fue precoz, cuatro semanas, y mantenida a lo largo del estudio. Un aspecto interesante de reseñar es que paricalcitol se mostró más eficaz en aquellos pacientes que tenían alta excreción urinaria de sodio, algo importante dado que es

frecuente el escaso cumplimiento de la dieta y, además, el hecho de que los inhibidores de SRA muestran mayor resistencia de acción en estos pacientes.

La administración de paricalcitol a dosis de 2 µg produce, en las primeras cuatro semanas de tratamiento, un ligero descenso del FG (3 a 5 ml/min/1,73 m²; durante el estudio), se sugiere que por alteraciones del metabolismo de la creatinina inducida por el paricalcitol y de la PAS (3 a 9 mmHg), imputada a alteraciones hemodinámicas sistémicas secundarias a la activación de los receptores de la vitamina D.

4. Dentro de otro estudio clínico en el que se midió la creatinina sérica basal y orina de 24 horas de creatinina en 16 pacientes con enfermedad renal crónica se ha observado una elevación de la creatinina sérica y del aclaramiento creatinina en pacientes tratados con paricalcitol, aunque estudios más específicos demuestran que el aclaramiento de creatinina e iotalamato no cambian mientras que la albuminuria se reduce significativamente con paricalcitol. Por lo tanto, se supone que paricalcitol incrementa a corto plazo la generación creatinina y las cifras de creatinina sérica pero sin afectar el filtrado glomerular

Prospecto: Información para el usuario. Para el producto Zemplar 2 microgramos cápsulas blandas (Paricalcitol) se describe: “En algunos pacientes con enfermedad renal crónica en estadíos 3 y 4 se ha observado un aumento de los niveles de una sustancia llamada creatinina. No obstante, este incremento no se refleja en una disminución de la función renal.”

Análisis y Propuestas por parte del Grupo de Farmacovigilancia:

- Se recomienda incluir como precauciones para todos los productos que contienen Calcitriol como principio activo:

“En pacientes con función renal normal, hipercalcemia crónica puede estar asociada con un aumento en la creatinina sérica. Si bien esto suele ser reversible, es importante en este tipo de pacientes prestar especial atención a aquellos factores que pueden conducir a hipercalcemia”

- Se recomienda incluir como precauciones para todos los productos que contienen Calcitriol como principio activo:

“No se debe administrar a pacientes con evidencia de toxicidad de la vitamina D”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Calcitriol, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Se recomienda incluir en las Advertencias del producto:

En pacientes con función renal normal, hipercalcemia crónica puede estar asociada con un aumento en la creatinina sérica. Si bien esto suele ser reversible, es importante en este tipo de pacientes prestar especial atención a aquellos factores que pueden conducir a hipercalcemia. La terapia siempre se debe iniciar con la dosis más baja posible y no debe ser aumentado sin un cuidadoso monitoreo del calcio sérico.

Se recomienda incluir en las Precacuciones del producto:

No se debe administrar a pacientes con evidencia de toxicidad de la vitamina D

3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN

3.8.1. TADASA®

Expediente : 20076329
Radicado : 2014049198 / 2014140173
Fecha : 2014/10/28
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina (Unigel) contiene Ácido Acetil Salicílico 81 mg, Omega 3 Etil Éster al 84%(Equivalente a 840 mg de EPA +DHA) 1g

Forma farmacéutica: Cada cápsula blanda de gelatina (Unigel)

Indicaciones: Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular.

Contraindicaciones: Antecedentes de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o cualquiera de sus componentes o derivados marinos; pacientes con úlcera péptica,

Acta No. 02 de 2015

Página 630 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

hemofilia y otras discrasias sanguíneas, insuficiencia renal avanzada, cirrosis hepática, asma o pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes.

- No debe usarse en infecciones por influenza o varicela, ya que su uso se ha asociado al Síndrome de Reye en niños menores de 14 años

Precauciones y advertencias:

Pruebas de laboratorio:

En pacientes con insuficiencia hepática, la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) deben ser controlados periódicamente durante el tratamiento con Unigel.

En algunos pacientes, tratados con EPA + DHA, se observó aumento de los niveles de ALT, sin un aumento concomitante en los niveles de AST.

En algunos pacientes, puede aumentar los niveles de LDL-C, el cual debe ser controlado periódicamente durante el tratamiento.

Los estudios de laboratorio deben realizarse periódicamente para medir los niveles de TG del paciente durante el tratamiento.

Alergia al pescado: Unigel contiene ésteres de ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) obtenidos a partir de aceite de pescado. No se sabe si los pacientes con alergia al pescado y/o los crustáceos, tienen un mayor riesgo de una reacción alérgica.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad: Se han realizado estudios de carcinogenicidad en ratas con dosis orales por sonda de hasta 2 g/Kg/día, (hasta 5 veces la exposición sistémica humana después de una dosis oral de 4 g/día basado en una comparación de superficie corporal), sin aumento en la incidencia de tumores.

Los etil-ésteres de AG Omega-3 no resultaron mutagénicos o clastogénicos en ensayos de aberraciones cromosómicas en las células pulmonares de hámster chino V79 o en linfocitos humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas con dosis orales por sonda de hasta 2 g/Kg/día, tratadas durante 2 semanas antes y durante el apareamiento, gestación y lactancia, no se observó ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Abuso de Drogas y Dependencia: No se conocen efectos de abuso o dependencia ocasionados por los componentes de Unigel

Acta No. 02 de 2015

Página 631 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En tratamientos prolongados y para mayor seguridad se recomienda monitorear el tiempo de sangrado.

Reacciones adversas:

- Ligadas ésteres etílicos de ácidos grasos de omega-3. (EPA+DHA):

Experiencia de los ensayos clínicos: Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas notificadas en al menos 3% y con una frecuencia mayor que el placebo para los pacientes tratados con EPA + DHA, basada en datos reunidos a través de 23 estudios clínicos, se enumeran en la Tabla anexa.

Tabla. Reacciones adversas que ocurren con una incidencia = 3% y mayor que el placebo en los estudios clínicos de EPA + DHA				
Reacción adversa*	EPA + DHA (N=655)		Placebo (N=370)	
	n	%	n	%
<i>Eructos</i>	29	4	5	1
<i>Dispepsia</i>	22	3	6	2
<i>Alteraciones del gusto</i>	27	4	1	<1
*Los estudios incluyeron pacientes con HTG y HTG severa.				

Trastornos del Sistema digestivo: Estreñimiento, trastornos gastrointestinales y vómitos.
Trastornos metabólicos y nutricionales: Aumento de ALT y AST.
Trastornos de la piel: Prurito y sarpullido.

- Ligadas a Ácido Acetil Salicílico:

Acta No. 02 de 2015

Página 632 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Los efectos adversos más comunes del ASA a dosis terapéuticas son alteraciones gastrointestinales tales como:

- ✓ Náuseas
- ✓ Dispepsia
- ✓ Vómitos

Los síntomas gastrointestinales pueden ser minimizados por la administración conjunta con alimentos. Irritación de la mucosa gástrica con mínima erosión, ulceración, hematemesis y melena puede suceder. En algunos casos se presentan pequeñas hemorragias, que a menudo son asintomáticas; este evento adverso puede ocurrir en aproximadamente 70 % de los pacientes; esta situación no suele ser de importancia clínica, sin embargo unos pocos pacientes, refieren anemia por deficiencia de hierro durante la terapia al largo plazo con ASA. Este evento adverso se puede disminuir con la utilización de comprimidos de liberación modificada con recubrimiento entérico u otro, H₂-antagonistas, o altas dosis de antiácidos. Raramente ocurren hemorragias gastrointestinales mayores. Algunas personas, especialmente con asma crónica, urticaria o rinitis crónica, presentan una notable hipersensibilidad al ASA, lo que puede provocar reacciones como urticaria y otras erupciones de la piel, angioedema, rinitis y grave, incluso mortal broncoespasmo paroxístico y disnea. Las personas, sensibles al ASA a menudo son sensibles a otros AINE.

El ASA Aumenta el tiempo de sangrado, disminuye la adhesividad de las plaquetas, y en grandes dosis, puede causar hipoprotrombinemia; esto puede causar otros trastornos de la sangre, incluyendo trombocitopenia.

El ASA y otros salicilatos pueden causar hepatotoxicidad, sobre todo en pacientes con artritis idiopática juvenil u otras enfermedades del tejido conectivo. En los niños el uso de la aspirina ha sido implicado en algunos casos de síndrome de Reye, que conduce a severas restricciones a las indicaciones para la terapia de ASA en los niños.

Interacciones: Potencializa el efecto de anticoagulantes orales, heparina y agentes trombolíticos, también de los hipoglucemiantes orales. Su uso conjunto con alcohol o agentes antiinflamatorios no esteroideos aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales. Antagoniza el efecto antihipertensivo del captopril; probablemente pueda ocurrir lo mismo con los inhibidores de la ECA. Por su efecto en el balance ácido-base, los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden incrementar el riesgo de intoxicación por salicilatos en pacientes que reciben grandes dosis de ácido acetilsalicílico.

Dosificación y Grupo Etario:

Uso en poblaciones específicas: Embarazo categoría C:

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se desconoce si esta combinación puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada o puede afectar la capacidad reproductiva. Debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para el paciente justifica el riesgo potencial para el feto.

Datos en estudios animales: En ratas hembras que recibieron dosis orales por sonda de hasta 2 g/kg/día de EPA+DHA, (5 veces la exposición sistémica humana con una dosis de 4 g/día basado en la comparación de la superficie corporal), comenzando dos semanas antes del apareamiento y continuando durante la gestación y la lactancia, no se observaron efectos adversos. Tampoco se observó efectos adversos en ratas preñadas que recibieron dosis orales de 2 g/Kg/día por sonda desde el primer día de gestación, ni en las que lo recibieron a partir del día 14 de gestación hasta el día 21 de lactancia.

Madres lactantes: No se sabe si los etil-ésteres de ácidos grasos omega-3 se excretan en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra a una mujer lactante.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso geriátrico: Un número limitado de pacientes mayores de 65 años han sido reclutados en los estudios clínicos de EPA + DHA. La seguridad y eficacia en los sujetos mayores de 60 años no parecen diferir de los de los sujetos menores de 60 años de acuerdo a los resultados.

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 recurso de reposición frente a la Resolución No. 2014030481 generada por concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2014, numeral 3.1.4.3.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 11 de 2014, numeral 3.1.4.3., por cuanto la

Acta No. 02 de 2015

Página 634 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

evidencia clínica allegada, es insuficiente para demostrar la verdadera utilidad del producto de la referencia, teniendo en cuenta la heterogeneidad en el diseño de los estudios clínicos, en los criterios de inclusión y exclusión y el número de pacientes, entre otros, lo cual impide inferir sobre el balance riesgo/beneficio de una manera concluyente.

3.8.2. VITAMINA C INYECTABLE

Expediente : 20063712
Radicado : 2014105341
Fecha : 22/08/2014
Interesado : Grupo Gales Medicina Preventiva Ltda.

Composición: Cada vial por 100 mL contiene ascorbato de sodio 150 mg/mL equivalente a 133,35 mg/mL de ácido ascórbico.

Indicaciones: Las inyecciones de Ascorbato de Sodio son indicadas para el tratamiento de deficiencia de Vitamina C cuando no es posible realizar el tratamiento oral.

Contraindicaciones: Puede ocurrir Oxalosis con la administración parenteral de dosis altas de Vitamina C. Dosis Elevadas de Vitamina C pueden ser peligrosas en pacientes con hemocromatosis homocigótica o heterogénea, talasemia o anemia sideroblastica. La administración de altas dosis de Vitamina C parenteral se ha asociado a daño renal severo así como a oxalosis metastasica con arritmias cardiacas.

La inyección de solución de Ascorbato de Sodio en infusión está contraindicada para personas que hayan mostrado hipersensibilidad a cualquier componente incluido en esta preparación.

El Grupo de Apoyo se las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la sala especializada de medicamebntos y productos biologicos conceptuar acerca del anexo de la referencia, allegado al Recurso de Reposición No 2014088744de 22-08-2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2014, numeral 3.1.6.5., el es sentido de recomendar negar el producto de la referencia, teniendo en cuenta:

La alta probabilidad de contaminación del producto (vial 100 mL) relacionada con el uso. Por otra parte el producto no presenta ninguna ventaja terapéutica sobre los productos disponibles en el mercado.

No se encuentra evidencia científica clínica de la utilidad de esta concentración, cantidad y volumen a administrar del producto en la indicación propuesta.

Por las razones anotadas, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio al producto Pascorbin® 7.5g/50mL, expediente 20011399, con miras a evaluar las indicaciones, posología y adecuar la presentación para minimizar los riesgos expuestos.

3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

3.9.1. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014159940 del 03 de Diciembre de 2014 allegado por Help Pharma S.A.S, para el producto Elosulfasa vial x 5 ml.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia la adecuada respuesta y tolerancia al tratamiento por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que encuentra justificada la continuidad de uso del producto en este caso particular.

3.9.2. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014159947 del 03 de Diciembre de 2014 allegado por Amgen biotecnológica S.A.S, para el producto Carfilzomib 60 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada se evidencia que ya se agotaron las alternativas disponibles en el mercado por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto en este caso en particular.

3.9.3. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la

Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014159947 del 03 de Diciembre de 2014 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S, para el producto Cloruro de potasio 20 mEq.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada se evidencia que ya se agotaron las alternativas disponibles en el mercado por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto en este caso en particular.

3.9.4. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento 141278972 correspondiente al radicado 2014158785 del 02 de Diciembre de 2014 allegado por Nutricia Ltda /Aruna Asesores S.A.S, para el producto Dieta libre de Aminoácidos XMTVI MAXAMAID (dieta libre de aminoácidos metionina valina e isoleucina)

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en tanto envió la misma información que se adjuntó en la solicitud inicial y no se sustentaron las razones por las cuales el producto solicitado podría ser mejor tolerado por el paciente que el que se encuentra disponible en el mercado. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado el uso del producto.

3.9.5. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014163883 del 15 de Diciembre de 2014 allegado por Strenuus pharmaceutical marketing S.A.S, para el producto Asparaginasa Pegilada x 3750 U.I

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada se evidencia buena tolerabilidad y control de la patología con el producto solicitado, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificada la continuidad del uso

del producto solicitado en este caso en particular.

3.9.6. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014163887 del 15 de Diciembre de 2014 allegado por Strenuus Pharmaceutical marketing S.A.S, para el producto Asparaginasa Pegilada x 3750 U.I

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que no hay desabastecimiento de la L asparaginasa y que hay disponibilidad del producto para el tratamiento de la paciente por lo anterior, la sala especializada de Medicamentos y productos Biológicos considera que no encuentra justificado el uso del producto solicitado.

3.9.7. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014161793 del 30 de enero de 2015 allegado por Aruna Asesores para el producto Lomitapide (Juxtapid) 5,10,20 mg.

CONCEPTO: Luego de revisada la documentación allegada no se evidencia el uso de las alternativas en el mercado, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora requiere la ampliación de la Historia Clínica de los tratamientos que ha recibido la paciente y el soporte científico/clínico que sustente el no uso de las alternativas terapéuticas disponibles (Ezetimiba).

3.9.8. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014161817 del 05 de Diciembre de 2014 allegado Aruna Asesores/ BR Pharma Internacional S.A.S, para el producto Lomitapide cap. 5y 10mg.

CONCEPTO: Luego de revisada la documentación allegada se evidencia que la paciente se encuentra en manejo con el medicamento autorizado, en proceso de ajuste de dosis y en seguimiento con paraclínicos, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso en este caso particular. Se requiere control permanente de función hepática.

3.9.9. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014163887 del 15 de Diciembre de 2014 allegado por Strenuus pharmaceutical marketing S.A.S, para el producto Asparaginasa Pegilada x 3750 U.I

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que no hay desabastecimiento de la L-asparaginasa y que hay disponibilidad del producto para el tratamiento del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado el uso del producto solicitado.

3.9.10. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014148819 del 15 de Diciembre de 2014 allegado Aruna Asesores/ BR Pharma Internacional S.A.S, para el producto Lomitapide cap. 5y 10mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allega se evidencia respuesta al tratamiento y agotamiento de las alternativas disponibles en el mercado por lo que la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos considera que se encuentra justificada la continuidad de uso del producto solicitado. Adicionalmente la Sala recomienda al médico tratante seguir las recomendaciones de posología y tener en cuenta las interacciones medicamentosas del producto.

3.9.11. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de

Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014149918 del 15 de Diciembre de 2014 allegado por Audio Farma S.A.S, para el producto Elosulfasa vial 5 mg/5Ml.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento en virtud de lo anterior se considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.12. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014144322 del 15 de Diciembre de 2014 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Ledipasvir + Sofosbuvir 400 mg. tableta

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento en virtud de lo anterior se considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.13. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014153337 del 15 de Diciembre de 2014 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Rufina mida tableta 400 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia adecuada respuesta al tratamiento y que se agotaron las alternativas disponibles, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificada la continuidad del uso del producto solicitado.

3.9.14. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la

Acta No. 02 de 2015

Página 640 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014135013 del 15 de Diciembre de 2014 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Ubiquinol Liposomal (Coenzima Q 10). 80MG / liquid pack.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada se encuentra que el producto no cuenta con información farmacológica de seguridad y eficacia de un medicamento. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la Comisión Revisora realizó una evaluación de la seguridad y la eficacia del producto Coenzima Q – Ubiquinol, para establecer si está suficientemente justificado su uso, esta evaluación se basó en la revisión de información obtenida de estudios y guías disponibles en las bases de datos que soportan la medicina basada en la evidencia.

A continuación se resumen algunos de los hallazgos obtenidos en la búsqueda de evidencia para el producto de la referencia:

Tratamiento para desordenes mitocondriales (artículo de revisión Cochrane 2012):

Se incluyeron estudios aleatorizados controlados, que incluían participantes de género femenino o masculino de cualquier edad con diagnóstico confirmado de enfermedad mitocondrial, las intervenciones incluían cualquier agente farmacológico, modificación dietaria, suplemento nutricional, terapia física u otro tratamiento. Los resultados primarios estaban orientados a evaluar fuerza muscular, resistencia, características clínicas neurológicas. Los resultados secundarios evaluados incluían calidad de vida, marcadores bioquímicos de la enfermedad y resultados negativos. Los autores revisaron 1335 resúmenes de los cuales 12 cumplían con los criterios establecidos. Como conclusión el autor refiere que no hay evidencia clara que soporte el uso de cualquier intervención en desordenes mitocondriales ⁽¹⁾.

Antioxidantes y otros tratamientos farmacológicos para ataxia de Friedreich (revisión Cochrane 2012):

Se incluyeron estudios controlados aleatorizados (ECA) o cuasi-ECA de tratamientos farmacológicos en pacientes con diagnóstico confirmado de ataxia de Friedreich. El resultado primario fue el cambio en la escala para la ataxia (ICARS) luego de 12 meses. Los resultados secundarios incluían cambios en el

ventrículo izquierdo medido por resonancia o ecocardiograma. Un estudio cumplió con los criterios de selección utilizando idebenona un análogo sintético de la coenzima Q 10. En cuanto al resultado primario cambio en la escala para la ataxia, no se encontraron diferencias significativas al comparar con placebo. Como conclusión el autor refiere que ningún estudio controlado aleatorizado utilizando idebenona o cualquier otro tratamiento farmacológico ha mostrado beneficios significativos en los síntomas neurológicos asociados a ataxia de Friedreich ⁽²⁾.

Luego de revisada la información disponible, la Sala considera que no hay evidencia robusta que soporte el uso del producto Coenzima Q – Ubiquinol en desórdenes mitocondriales y en la ataxia de Friedreich.

(1) 1Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD004426. DOI: 10.1002/14651858.CD004426.pub3.

(2) Kearney M, Orrell RW, Fahey M, Pandolfo M. Antioxidants and other pharmacological treatments for Friedreich ataxia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD007791. DOI:10.1002/14651858.CD007791.pub3.

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos no recomienda la continuidad de uso de los productos solicitados.

3.9.15. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014162520 del 09 de Diciembre de 2014 allegado por Audifama S.A.S, para el producto Asparaginasa Pegilada ampolla 3250 UI/5 ml.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional donde se describa el tipo de reacción que presentó el paciente ante la aplicación del medicamento antineoplásico referido. Informar adicionalmente cuando hicieron el reporte al INVIMA de la Reacción adversa de acuerdo con lo estipulado en la Resolución 1403/2007 “Los reportes institucionales de sospechas de eventos adversos deben ser remitidos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA”

3.9.16. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014159140 del 16 de Diciembre de 2014 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Albumina Paclitaxel 100 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento en virtud de lo anterior se considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.17. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014157891 del 16 de Diciembre de 2014 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Albumina Paclitaxel 100 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, se evidencia que no se han agotado todas las alternativas disponibles en el mercado como lo es el erlotinib, el cual se contempla dentro de las opciones terapéuticas para la enfermedad, por lo anterior, la sala especializada de Medicamentos y productos Biológicos no recomienda el uso del producto en este paciente en particular.

3.9.18. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014149539 del 16 de Diciembre de 2014 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Enzalutamida capsula por 40 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, se evidencia que si bien se allego la historia clínica anterior del paciente no se encuentra la justificación y sustentación requerida sobre la elección de este tratamiento por encima de los otros medicamentos disponibles en el país para el manejo de la enfermedad, por

lo anterior, la sala especializada de Medicamentos y productos Biológicos no recomienda el uso del producto en este paciente.

3.9.19. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014169911 del 22 de Diciembre de 2014 allegado por Epsifarma S.A. Para el producto Elosulfasa Alfa solución concentrada para infusión.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda establecer plan de monitoreo de la paciente con el uso del medicamento y su reporte para solicitudes de continuidad.

3.9.20. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014169925 del 22 de Diciembre de 2014 allegado por Epsifarma S.A. Para el producto Elosulfasa Alfa solución concentrada para infusión.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada no se evidencia en la Historia Clínica, datos completos del medicamento solicitado, ni adjuntan plan de monitorización de los efectos esperados. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se requiere que el interesado envíe la fórmula médica debidamente diligenciada, describiendo la concentración de la presentación, la administración y el plan de monitoreo de la paciente con el uso del medicamento.

3.9.21. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014169061 del 22 de Diciembre de 2014 allegado por Mundifarma S.A.S. Para el producto Pralatrexate 20 MG solución para infusión vial X 1 ml.

CONCEPTO: Luego de revisada la documentación allegada se evidencia que la paciente cumple con los criterios del uso del medicamento solicitado, que aún no se encuentra en el mercado, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso en este caso particular.

3.9.22. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014168809 del 22 de Diciembre de 2014 allegado por Mundifarma S.A.S. Para el producto L-Asparaginasa Erwina Chrysanthemi

CONCEPTO: Luego de revisada la documentación allegada, se evidencia que no describen la presentación comercial, la duración del tratamiento ni la evidencia científica de la indicación en pacientes con antecedente de alergia a la Asparaginasa Pegilada y a la L Asparaginasa, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que deben allegar copia de la Historia clínica institucional donde especifique la presentación del medicamento, la dosis formulada, duración del tratamiento y la evidencia científica de la indicación del producto solicitado ante la alergia a la Asparaginasa Pegilada.

3.9.23. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014168877 del 18 de Diciembre de 2014 allegado por Tecnofarma S.A.S. Para el producto Enzalutamida 40 mg. capsula

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.24. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014164398 del 18 de Diciembre de 2014 allegado por Riddipharma S.A.S. Para el producto Cloruro de Potasio 2 meq. Tableta.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.25. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014168955 del 18 de Diciembre de 2014 allegado por Metabolica S.A.S. Para el producto Riboflavina Microencapsulada.

CONCEPTO: Luego de revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no se adjuntó evidencia de la eficacia y seguridad, para el producto solicitado que justifique su uso en este caso particular. Se requiere envíen la evidencia científica del uso del producto y precisen si la solicitud es de un suplemento dietético, que sería objeto de análisis por la sala especializada de alimentos y bebidas

3.9.26. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014169967 del 18 de Diciembre de 2014 allegado por Aruna Asesores / BR Pharma Internacional S.A.S. Para el producto Lomitapide 5 mg, 10 mg y 20 mg.

CONCEPTO: Luego de revisada la documentación allegada se evidencia que la paciente cumple con los criterios del uso del medicamento solicitado, que aún no se encuentra en el mercado, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de

Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso en este caso particular.

3.9.27. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014164747 del 19 de Diciembre de 2014 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Neuroaid 400 mg capsula.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa qué medicamento prescribe (teniendo en cuenta la norma de prescripción) y amplíe la información de la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad del producto solicitado en este caso particular.

3.9.28. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014164398 del 19 de Diciembre de 2014 allegado por riddipharma S.A.S. Para el producto Cloruro de Potasio 2 meq. Tableta.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.29. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014163248 del 15 de Diciembre de 2014 allegado por Imed Orphan Pharma S.A.S. Para el producto triglicéridos de cadena media solución Oliomct por 100 ml.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar ampliación de la información acerca de la comparación del producto solicitado versus la dieta Geogénica autorizada por el INVIMA con registro sanitario RSiA02I64913 y la justificación de la prescripción de la presentación de 1000 ml de los triglicéridos de cadena media versus la presentación por 500 ml que se encuentra en el listado de Medicamentos Vitales No disponibles.

3.9.30. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014149542 del 26 de Diciembre de 2014 allegado por Tecnofarma S.A.S. Para el producto Enzalutamida. 40 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.31. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014154532 del 24 de Diciembre de 2014 allegado por tesalios Pharma S.A.S. Para el producto Cidofovir Solución Inyectable 375 MG/5MML 8 viales, Probenecid 500 MG 100 Tabletas

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento. En virtud de lo anterior se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.32. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de

Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014158340 del 26 de Diciembre de 2014 allegado por Vesalius Pharma S.A.S. Para el producto Cidofovir Solución Inyectable 375 MG/5MML 12 viales, Probenecid 500 MG 100 Tabletas.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada en la respuesta al requerimiento, se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles con este paciente por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto solicitado sin embargo recomienda al médico tratante tener en cuenta las contraindicaciones y precauciones del producto teniendo en cuenta los datos allegados relacionados con la función renal del paciente.

3.9.33. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014145422 del 26 de Diciembre de 2014 allegado por Amgem Biotecnologica S.A.S. Para el producto Carfilzomib vial por 60 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada en la respuesta al requerimiento se evidencia que ya se agotaron todas las opciones disponibles en el mercado colombiano por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso en este caso específico.

3.9.34. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014162520 del 26 de Diciembre de 2014 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S, para los productos Riboflavina 100 mg (2 frascos) Coenzima Q10 60 mg cap (6 frascos)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional donde se describa el tipo de reacción que presentó el paciente ante la aplicación del medicamento

antineoplásico referido. Informar adicionalmente cuando hicieron el reporte al INVIMA de la Reacción adversa de acuerdo con lo estipulado en la Resolución 1403/2007 “Los reportes institucionales de sospechas de eventos adversos deben ser remitidos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA”

3.9.35. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014171449 del 24 de Diciembre de 2014 allegado por Clinica del Country y la Sociedad Boheringer Ingelheim S.A para el producto Afatinib X 50 MG, 40 MG, 30 MG. Frascos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que han utilizado las alternativas terapéuticas disponibles en el país y se justifica el uso del producto en éste caso particular.

3.9.36. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014170692 del 24 de Diciembre de 2014 allegado por Fundación Santafé de Bogotá y la Sociedad Boheringer Ingelheim S.A para el producto Afatinib comprimidos 40 MG, 30 MG. Frascos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se encuentra justificada la continuidad del producto en éste caso particular.

3.9.37. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014171357 del 24 de Diciembre de 2014 allegado por Global Service Pharmaceutial S.A.S, para el producto creatina Mono hidrato 500 g polvo, frasco por 500 g.

CONCEPTO: Aclarar solicitud en tanto en la historia clínica se indica se debe

iniciar CREATIN KINASA oral y la formula CREATINA MONOHIDRATO, siendo estos dos elementos diferentes. Se envió a la Dirección de Operaciones Sanitarias en PDF el 02/01/2014 por no tener impresora en el momento.

3.9.38. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014168961 del 18 de Diciembre de 2014 allegado por Metabolica S.A.S, para el producto creatina Mono hidrato 1,5 g /15 ml.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia que el paciente ha agotado las alternativas disponibles en el mercado por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se encuentra justificada la continuidad de uso en este caso particular.

3.9.39. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014166880 del 24 de Diciembre de 2014 allegado por RiddiPharma S.A.S, para el producto L- Carintia solución oral 1 mg / 10 ML.

CONCEPTO Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información de la evidencia científica disponible sobre la eficacia y la seguridad del medicamento solicitado en este caso particular.

3.9.40. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014164400 del 23 de Diciembre de 2014 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S, para el producto cloruro de potasio (K-LOR) 20 Meq

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo

anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.41. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014172835 del 24 de Diciembre de 2014 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S, para el producto Carfilzomib 60 MG Vial Polvo Liofilizado. 24 Viales.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada en la respuesta al requerimiento se evidencia que ya se agotaron todas las opciones disponibles en el mercado colombiano por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso en este caso específico.

3.9.42. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento del radicado 2014173066 del 24 de Diciembre de 2014 allegado por Biospifar S.A.S, para el producto Anakinra solución inyectable 100mg / 0.67 ml. 112 jeringas rellenas.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, se evidencia que el paciente ha tenido adecuada respuesta al tratamiento por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos considera que se encuentra justificada la continuidad de uso del producto en este caso en particular.

3.9.43. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014172859 del 24 de Diciembre de 2014 allegado por BR Pharma International S.A.S, para el producto (juxtapid) Lomitapide capsula 5 mg, 10 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia el agotamiento de las alternativas disponibles en el mercado por lo que la Sala

Especializada de medicamentos y productos biológicos considera que se encuentra justificada la continuidad de uso del producto solicitado.

3.9.44. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014173047 del 02 de enero de 2014 allegado por Tecnofarma S.A., para el producto Romidepsin 10 g. polvo liofilizado.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos considera que en este caso ya se utilizaron las alternativas disponibles en el mercado y ha tolerado el medicamento autorizado con respuesta favorable, por tanto se encuentra justificada la continuidad del uso del producto.

3.9.45. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014172836 del 02 de enero de 2014 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S. para el producto Carfilzomib Polvo Liofilizado.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada en la respuesta al requerimiento se evidencia que ya se agotaron todas las opciones disponibles en el mercado colombiano por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso en este caso específico.

3.9.46. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014172880 del 02 de enero de 2014 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Elosulfasa Alfa Solución Concentrada para infusión 5 mg / 5 ml vial.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada se evidencia tolerancia al tratamiento por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos

Biológicos considera que se encuentra justificada la continuidad de uso del producto en este caso en particular.

3.9.47. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014172291 del 24 de Diciembre de 2014 allegado por S.A.S. Para el producto Riboflavina 100 mg; Coenzima Q10 60 mg capsula.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada se evidencia que se agotaron las alternativas terapéuticas y reportan mejoría clínica del paciente con el tratamiento, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda la continuidad de uso de los productos solicitados.

3.9.48. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014171365 del 28 de Diciembre de 2014 allegado por Metabolica S.A.S. Para el producto Riboflavina Microencapsulada.

CONCEPTO: Luego de revisar la documentación, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no hay evidencia científica robusta disponible sobre la eficacia y la seguridad de la Riboflavina para este caso específico.

3.9.49. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014144808 del 28 de Diciembre de 2014 allegado por __ S.A.S, para el producto Asparaginasa Pegilada x 3750 U.I

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada en la respuesta al requerimiento se evidencia que ya se agotaron las alternativas disponibles en el mercado colombiano por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda el uso del producto solicitado en este paciente

en particular.

3.9.50. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015000576 del 06 de enero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S, para el producto Vandeano 300 mg

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, se evidencia que la paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado y que ha tenido adecuada respuesta al tratamiento por lo que la Sala especializada de Medicamentos y productos biológicos encuentra justificada la continuidad de uso del producto solicitado.

3.9.51. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015000580 del 06 de enero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S, para el producto Liothyronine 50 mcg tableta.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado y que ha presentado adecuada respuesta al tratamiento, por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se encuentra justificada la continuidad de uso en este caso en particular.

3.9.52. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015000580 del 06 de enero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S, para el producto Cidofovir solución inyectable 375mg/5ml vial

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado y que ha presentado

Acta No. 02 de 2015

Página 655 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

adecuada respuesta al tratamiento, por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se encuentra justificada la continuidad de uso en este caso en particular.

3.9.53. El interesado presenta al grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, recurso de reposición al oficio de negación No 201401913. a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014110234 del 02 de Diciembre de 2014 allegado por Ridi Pharma S.A.S., para el producto Fenilbutirato de sodio 483 mg/g.

CONCEPTO: Se emite respuesta con oficio No. 600-11903-14 en el que se reitera la respuesta a la solicitud de autorización de uso del Fenilbutyrato en granulado, ya que existe en el listado de medicamentos vitales no disponibles, el Fenilbutyrato en polvo y en tabletas.

3.9.54. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento 15002333 correspondiente al radicado 2014147522 del 13 de Noviembre de 2014 allegado por Audiofarma Ltda., para el producto Elosulfasa Alfa 5 mg/5 ml.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada en la respuesta al requerimiento, se considera no satisfactoria en tanto no dio respuesta sobre los beneficios esperados en esta paciente quien tiene un grado avanzado de discapacidad, lo cual justificaría el uso del producto en el este caso en particular, por lo anterior La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos no recomienda el uso del producto.

3.9.55. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015001207 del 04 de enero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S, para el producto Daunorrubicina Liposomal 2mg/ml. 50 mg vial.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar ampliación de la historia clínica en la que el médico sustente porque no puede utilizar la Daunorrubicina disponible en el mercado, teniendo en cuenta que ambas formas podrían llegar a generar cardiotoxicidad. Adicionalmente debe allegar soporte científico sobre la seguridad y eficacia del medicamento solicitado en tanto es otra la indicación aprobada por el fabricante del producto.

3.9.56. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento 15001610 correspondiente al radicado 2014168809 del 13 de Noviembre de 2014 allegado por Audiofarma Ltda., para el producto L Asparaginasa Erwina Chrysanthemi 10000 UI.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto solicitado.

3.9.57. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015000886 del 08 de enero de 2015 allegado por riddi Pharmaceutical S.A.S, para el producto Liotironina 25 mcg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia el agotamiento de alternativas disponibles en el mercado y adecuada respuesta al tratamiento, por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, considera que se encuentra justificada la continuidad de uso del producto solicitado.

3.9.58. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014172886 del 13 de enero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S, para el producto anagrelide

tableta 0.5 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia adecuada respuesta al tratamiento, por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda la continuidad de uso del producto solicitado.

3.9.59. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015000090 del 13 de enero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S, para el producto Anakinra solución inyectable 100 mg/0,67 ml. Jeringa pre llenada.

CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe aclarar si se ha utilizado el tratamiento con colchicina, simvastatina o etanercept en la paciente, en tanto también están descritos en el manejo de esta patología. En caso de que no se hayan utilizado justificar el no uso y las ventajas del Anakinra sobre estos.

3.9.60. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015000891 del 13 de enero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S, para el producto Liotironina tab 25 mcg frasco.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar evolución por medico tratante, legible en la que se describa la respuesta y tolerancia al tratamiento con resultados de laboratorios actualizados, lo anterior en tanto que la evolución allegada es poco legible y no se identifica la información solicitada.

3.9.61. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015000955 del 13 de enero de

2015 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S, para el producto Carfilzomib 60 mg 18 viales.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia que ya se agotaron todas las opciones disponibles en el mercado y que ha tenido adecuada respuesta al tratamiento, por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso en este caso específico.

3.9.62. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015001116 del 09 de enero de 2015 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S, para el producto Liotironina t 3 50 mcg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia el agotamiento de alternativas disponibles en el mercado y adecuada respuesta al tratamiento, por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, considera que se encuentra justificada la continuidad de uso del producto solicitado.

3.9.63. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015002882 del 15 de enero de 2015 allegado por Global service pharmaceutical, para el producto Vimizim (Elosulfasa Alfa). 1mg/5ml.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto en este paciente en particular.

3.9.64. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015005505 del 24 de enero de

2015 allegado por HB human Biosciense para el producto Daunorubicina Liposomal 50 mg. Vial

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada se evidencia que el producto solicitado cumple con los criterios del Decreto 481/2004, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso en particular.

3.9.65. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015005453 del 22 de enero de 2014 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Elosulfasa Alfa Solución Concentrada para infusión 5 mg / 5 ml vial.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada se evidencia que el producto solicitado cumple con los criterios del Decreto 481/2004, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso en particular.

3.9.66. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015005329 del 21 de enero de 2014 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Elosulfasa Alfa Solución Concentrada para infusión 5 mg / 5 ml vial.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada se evidencia que el producto solicitado cumple con los criterios del Decreto 481/2004, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso en particular.

3.9.67. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de

Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2015005476 del 02 de febrero de 2014 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Ibratinib capsulas 140 mg

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa la tolerabilidad y los beneficios clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento previamente autorizado, frente a la solicitud para continuidad en este caso particular.

3.9.68. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015004525 del 20 de enero de 2014 allegado por Audiofarma S.A.S. para el producto Elosulfasa Alfa Solución Concentrada para infusión 5 mg / 5 ml vial.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada se evidencia que el producto solicitado cumple con los criterios del Decreto 481/2004, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso en particular.

3.9.69. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014164738 del 21 de enero de 2015 allegado por PharmAliados S.A.S, para el producto Anagrelide tableta 0.5 mg.

CONCEPTO: Se ratifica el concepto de aprobar la solicitud del medicamento ANAGRELIDE, que ya había sido autorizado en acta 28/2014 con el radicado 2014143456: “Una vez evaluada la información allegada se evidencia agotamiento de las alternativas disponibles en el mercado y de adecuada respuesta al tratamiento, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda la continuidad de uso de producto solicitado”

Acta No. 02 de 2015

Página 661 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

3.9.70. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015004523 del 21 de enero de 2015 allegado por Audiofarma S.A.S, para el producto Anakinra solución inyectable 100 mg/0,67 ml. Ampolla.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y a la revisión de la literatura científica que incluye las Guías de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis Reumatoidea del Ministerio de la protección Social publicada en noviembre de 2014, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia el uso de las alternativas disponibles en el mercado y la tolerabilidad y respuesta favorable al medicamento solicitado. En virtud de lo anterior y por tratarse de una continuidad de tratamiento, la Sala considera que existe justificación suficiente para el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.71. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015004524 del 20 de enero de 2015 allegado por Audiofarma S.A.S I para el producto Elosulfasa Alfa Solución Concentrada para infusión 5 mg / 5 ml vial.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.72. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015007473 del 27 de enero de 2015 allegado por Vesalius Pharma S.A.S para el producto Oncaspar 3750 UI/5 mL.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.73. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015007276 del 27 de Enero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto VIMIZIN (Elosulfasa Alfa) 1 MG/ML/5ML.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.74. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015006778 del 26 de Enero de 2015 allegado por Tecnofarma S.A para el producto Abraxane (Albumina Paclitaxel) 100 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada y teniendo en cuenta lo establecido por el Decreto 481 de 2004, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se deben agotar las alternativas disponibles en el país para el manejo de la patología.

3.9.75. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015003475 del 16 de enero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Amagine (L - Arginina) 100 Mg/ML.

CONCEPTO: Revisada la información allegada y teniendo en cuenta que no existe evidencia robusta que soporte la seguridad y eficacia del producto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.76. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015003451 del 16 de Enero de 2015 allegado por Human Bioscience para el producto Peg-Aspargase (L Asparaginasa Pegilada). 3750 UI/X 5ml. Vial

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.77. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015007438 del 27 de Enero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Clofazimine 100 MG.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada se evidencia que la paciente ha agotado las alternativas disponibles en el mercado para el manejo de su enfermedad por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto en este caso en particular.

3.9.78. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015007277 del 27 de Enero de 2015 allegado por para el producto Vimizin Elosulfasa Alfa. 1MG/ML/5ML.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar ampliación de la historia clínica por parte de médico tratante en la que se incluya una descripción completa (Enfermedad actual, revisión por sistemas, examen físico, antecedentes) de la condición clínica del paciente especificando los hallazgos relacionados con los compromisos referidos. Adicionalmente allegar copia de los paraclínicos realizados con los que se confirma la enfermedad.

3.9.79. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015008515 del 29 de enero de 2015 allegado por Cosmedex Group S.A.S para el producto Anagrelide 0.5 mg.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada, se evidencia que no adjuntaron copia de la historia clínica y no precisan la forma Farmacéutica del medicamento. En virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora requiere copia de la Historia clínica legible e institucional, que describa el caso clínico, el seguimiento de paraclínicos con que sustentan el diagnóstico, los medicamentos usados y los resultados obtenidos.

3.9.80. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2014159136 del 30 de enero de 2015 allegado por Tecnofarma S.A. para el producto Enzalutamida (Xtandi).

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que la paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificada la continuidad de tratamiento en este caso en particular.

3.9.81. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015006086 del 23 de Enero de 2015 allegado por Sumpharma S.A para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que la paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificada la continuidad de tratamiento en este caso en particular.

3.9.82. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015008179 del 28 de enero de 2015 allegado por Metabolica Med S.A.S. para el producto Cyto b7 (biotina insípida concentrada).

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia que el paciente ha presentado adecuada respuesta al tratamiento por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificada la continuidad de uso del producto.

3.9.83. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015008189 del 28 de enero de 2015 allegado por Metabolica Med S.A.S. para el producto Cytotine (Creatina Mono hidrato) 1,5grs/15ml

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda que se amplíe la historia clínica en la que el médico tratante indique cual ha sido la respuesta del paciente al tratamiento con la Creatina.

3.9.84. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la

Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015007430 del 30 de enero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto Betmiga (Mirabegron).

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda que se amplíe la historia clínica en la que el médico tratante indique cual ha sido la respuesta del paciente al tratamiento con la Creatina.

3.9.85. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015008185 del 28 de Enero de 2015 allegado por Metabolica Med S.A.S. para el producto Ubiquinol Liposomal Concentrado.

CONCEPTO: Luego de revisada la documentación allegada, se evidencia buena respuesta al tratamiento en este caso particular por lo que, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera está suficientemente justificado la continuidad del uso para este caso en particular.

3.9.86. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015010033 del 02 de febrero de 2015 allegado por Pharma Vitales S.A.S para el producto Asparaginasa Pegilada vial x 5 ml.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia que la paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo anterior La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto en este paciente en particular.

3.9.87. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos

y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015008773 del 29 de Enero de 2015 allegado por Vesalius S.A.S para el producto Anagrelide 0.5 mg.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada se evidencia que se agotaron las alternativas terapéuticas con esta paciente, por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto en esta paciente en particular.

3.9.88. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015010038 del 02 de Febrero de 2015 allegado por Pharma Vitales S.A.S para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada se evidencia que la paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo anterior La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto en este paciente en particular.

3.9.89. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011104 del 05 de febrero de 2015 allegado por Strennuus Pharmaceutical marketing para el producto Cidofovir ampolla x 375 mg x 5 cc.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar formula e historia clínica actualizada en la que el médico tratante indique cual ha sido la respuesta a las primeras infiltraciones con el Cidofovir. Adicionalmente allegar información científica que soporte la seguridad y eficacia del producto en esta patología.

3.9.90. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos

y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015009084 del 30 de enero de 2015 allegado por Audifarma para el producto Elosulfasa Alfa (Vimizim ®) concentración: 5 mg/5ml forma farmacéutica: solución para inyección.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.91. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento 15002336 del 19 de enero correspondiente al radicado 2014147516 del 12 de Noviembre de 2015 allegado por Global service pharmaceutical para el producto Vimizim (Elosulfasa Alfa). 1mg/5ml.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información del producto y la allegada por el interesado, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado el uso del producto en este caso en particular teniendo en cuenta que la discapacidad referida es permanente y con compromiso significativo, lo cual no permite evidenciar un potencial beneficio con el uso del producto.

3.9.92. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015009826 del 02 de Febrero de 2015 allegado por Tecnofarma S.A para el producto Abraxane (Albumina Paclitaxel).

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado el uso del producto en este paciente en particular en tanto no se han agotado las alternativas disponibles en el mercado para el manejo de la patología.

3.9.93. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015004521 del 20 de febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto Elosulfasa alfa 1mg/ml. concentrado para solución para perfusión 180 viales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada se evidencia que el producto solicitado cumple con los criterios del Decreto 481/2004, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso en particular.

3.9.94. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015004526 del 21 de febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto Elosulfasa alfa 1mg/ml. concentrado para solución para perfusión 156 viales

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.95. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011467 del 05 de febrero de 2015 allegado por Pharma Vitales para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.96. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015010037 del 02 de febrero de 2015 allegado por Pharma Vitales para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.97. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015004526 del 02 de Febrero de 2015 allegado por Tecnofarma S.A para el producto Abraxane (Albumina Paclitaxel).

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.98. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Reevaluación de concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2014147503 del 12 de Enero de 2015 allegado por Cosmedex Group S.A para el producto Cyclinex Dieta libre de Aminoácidos no esenciales.

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que el producto Dieta libre de aminoácidos no esenciales corresponde al ítem incluido en el listado de Medicamentos vitales no disponibles. (Acta 25/2006), adicionalmente la historia clínica describe buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior se considera

suficientemente justificado el uso del producto en este caso particular.

3.9.99. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento 15008942 correspondiente al radicado 2015004260 del 30 de Enero de 2014 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S, para el producto Carfilzomib (Kiprolis 60 mg)

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento ya que se agotaron los medicamentos disponibles en el país para el manejo del paciente. En virtud de lo anterior se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.100. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Reevaluación de concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011107 del 04 de Febrero de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. para el producto Demeclociclina 300 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que 1- No se incluyen los paraclínicos e imágenes solicitados para identificar y tratar la causa de la patología 2- No se adjunta la evidencia científica que respalde la seguridad y eficacia del uso del medicamento solicitado. Por lo anterior se requiere ampliación de la información de la Historia clínica, legible e institucional, donde se describan los resultados de los estudios actualizados y se soporte con evidencia científica la prescripción de la Demeclociclina.

3.9.101. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Reevaluación de concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015010414 del 04 de Febrero de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto

Ácido Triyodotiroacético 0.35 mg por 100 tabletas. 8 cajas para paciente específico.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que
1- en la norma farmacológica 9.1.12.0.N10 el ácido triyodotiroacetico se retiró conforme a lo indicado en la bibliografía de reportes de efectos cardiovasculares
2- No se ha realizado el análisis de la secuencia genética de THRB 3- no se han actualizado los paraclínicos.4- No se han agotado las alternativas de tratamiento.
Por lo anterior se considera que en este caso el balance riesgo/beneficio no justifica el uso del producto en esta paciente en particular.

3.9.102. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Reevaluacion de concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011108 del 04 de Febrero de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. para el producto Asparaginasa pegilada 3750UI. 2 Viales para paciente específico

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional donde se documente reacción de hipersensibilidad asociada al uso de L-ASPARAGINASA. Adicionalmente, informar fecha de reporte al INVIMA de evento adverso de acuerdo con lo estipulado en la Resolución 1403/2007: “Los reportes institucionales de sospechas de eventos adversos deben ser remitidos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA”.

3.9.103. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2015004260 del 30 de enero de 2015 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S para el producto Carfilzomib 60mg/vial. 36 Viales para paciente específico.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento ya que se agotaron los medicamentos disponibles en el país para el manejo del paciente. En virtud de lo

anterior se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.104. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Reevaluación de concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015009300 del 02 de enero de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S.. Para el producto Ubiquinol liposomal 180 sobres, D-ribosa 2 botellas, Creatinina Mono hidrato 1,5g/15mL, 3 botellas, Riboflavina B2 2 tarros, para paciente específico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describan los hallazgos explícitos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso de los productos que se han autorizado (aparato locomotor por ejemplo) y se aclare en el ámbito comportamental cuál es el logro alcanzado, ya que describen un “estancamiento”

3.9.105. El 06 de febrero de 2015. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015009078 del 05 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizim) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL. 132 viales para paciente específico.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe aclarar por cuánto tiempo recibió Elosulfasa alfa la paciente y describir su evolución clínica posterior al tratamiento.

3.9.106. El 06 de febrero de 2015. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015009089 del 03 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto

(Vimizim) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL. 180 viales para paciente específico.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.107. El 06 de febrero de 2015. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015009082 del 03 de Febrero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto (Vimizim) Elosulfasa alfa solución concentrada para infusión 5mg/mL. 120 viales para paciente específico.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.108. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento frente al caso clínico específico correspondiente al radicado 2015009823 del 02 de Febrero de 2015 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Albumina Paclitaxel 100 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se debe ampliar la historia clínica en el sentido de aclarar cuál es el estado funcional de la paciente en este momento y si la paciente recibió el esquema FOLFIRINOX y cuál fue la respuesta a este en caso de haberlo recibido.

3.9.109. El 05 de febrero de 2015 El grupo de Autorizaciones y Licencias para

Acta No. 02 de 2015

Página 675 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015009081 del 30 de Enero de 2015 allegado por Audiofarma S.A para el producto Anakinra (Kineret).

CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe aclarar la razón de esta nueva solicitud del mismo medicamento para el mismo paciente que fue radicado con el número 2015000090 que se encuentra en curso y tiene pendiente la respuesta al siguiente requerimiento: “si se ha utilizado el tratamiento con colchicina, simvastatina o etanercept en la paciente, en tanto también están descritos en el manejo de esta patología. En caso de que no se hayan utilizado justificar el no uso y las ventajas del Anakinra sobre estos”.

3.9.110. El 06 de febrero de 2015 El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011616 del 05 de Enero de 2015 allegado por Strennus Pharmaceutical Marketig para el producto Cidofovir.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar formula e historia clínica actualizada en la que el médico tratante indique cual ha sido la respuesta a las primeras infiltraciones con el Cidofovir. Y en la que aclare si el paciente hace parte de un protocolo de investigación en el que se le está aplicando el Cidofovir. Adicionalmente allegar información científica que soporte la seguridad y eficacia del producto en esta patología.

3.9.111. El 05 de febrero de 2015 El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015008938 del 04 de Febrero de 2015 allegado por Fundación Santa Fe para el producto Afatinib 40 mg y 30 mg comprimidos.

CONCEPTO: Una vez evaluada la información allegada, se evidencia que el paciente ha presentado tolerancia y respuesta al tratamiento por lo que la Sala

Especializada de Medicamentos y productos biológicos considera que se encuentra justificada la continuidad de uso del producto solicitado.

3.9.112. El grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015011108 del 04 de Febrero de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical marketing S.A.S, para el producto Asparaginasa Pegilada x 3750 U.I

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional donde se documente reacción de hipersensibilidad asociada al uso de L-ASPARAGINASA. Adicionalmente, informar fecha de reporte al INVIMA de evento adverso de acuerdo con lo estipulado en la Resolución 1403/2007: “Los reportes institucionales de sospechas de eventos adversos deben ser remitidos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA”.

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1. IDURSULFASA BETA (HUNTERASE)

Radicado : 15005832

Fecha : 22/01/2014

Interesado : Organización que defiende los derechos de los pacientes afectados y que viven y conviven con enfermedades huérfanas, raras y/o degenerativas, entre ellas la mucopolisacaridosis tipo II (MPS II – Síndrome de Hunter)

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión ampliar el requerimiento emitido en el Acta No. 24 del 2014, numeral 3.1.3.9., al laboratorio que solicito la evaluación farmacológica del producto de la referencia, en el sentido de que:

- Presenten todos los estudios preclínicos (in vitro) y estudios clínicos y paraclínicos en humanos (incluyendo pruebas de inmunogenicidad) realizados en población No Asiática y con número significativo de pacientes. Por ende que no sean aceptados

Acta No. 02 de 2015

Página 677 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

los estudios clínicos en población coreana o asiática como único sustento técnico de la evaluación farmacológica.

Así mismo solicitan que se informe:

- Si hay más evidencia clínica públicamente disponible y verificable.
- Sobre las agencias regulatorias de alta vigilancia sanitaria que han concedido el registro sanitario a este producto.
- En qué países se está comercializando este producto y si existe fallas terapéuticas y reporte farmacológico.
- Si el requerimiento de este producto se hace bajo la figura de medicamento vital no disponible y si está haciendo bajo el Decreto 677 de 1995 o bajo el Decreto de medicamentos biotecnológicos No. 1782.
- Si se está haciendo bajo el Decreto de medicamentos biotecnológicos No. 1782., cual es la ruta de evaluación del medicamento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en lo que hace referencia a los productos biotecnológicos obtenidos por ADN recombinante, a través de sus conceptos, ha desarrollado los criterios para evaluar la identidad, seguridad y eficacia de estos productos, tomando en consideración, la particularidad de cada caso.

La idursulfasa beta (Hunterasa) es una enzima similar a la enzima natural (iduronato-2-sulfatasa.), indicada para el tratamiento del síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis II o MPS II), una enfermedad rara. Está aprobada en Corea y recibió en 2013 la designación de Orphan Drug disease (ODD) por la FDA.

Elaprase (marca registrada) igualmente es una enzima similar a la enzima natural indicada para el tratamiento del síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis II o MPS II). Fue aprobada por FDA, por EMA, por INVIMA, entre otros.

Hunterasa es un producto indicado para el tratamiento de síndrome de Hunter, una enfermedad rara.

Teniendo en cuenta estas características particulares del producto la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos continuará con el estudio del producto y definirá si la información es suficiente o no para determinar su seguridad y eficacia.

3.10.2. RADICADO 14126232

Fecha : 22/12/2014
Interesado : Allergan de Colombia de Colombia

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre los siguientes puntos:

- Cuál es el criterio que está utilizando la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos para extrapolar las indicaciones de la toxina botulínica tipo A marca Botox® (innovador), a las otras toxinas botulínicas tipo A que han ingresado al mercado Colombiano.
- Si la expedición del Registro sanitario puede dar la seguridad que la inmunogenicidad derivada y la eficacia en las diferentes toxinas botulínicas tipo A aprobadas en Colombia, es la misma en todas las indicaciones teniendo en cuenta que los mecanismos de acción de las enfermedades son diferentes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 19 de 2014, numeral 3.10.1., y aclara:

- La toxina botulínica tipo A utilizada para el producto Neuronox (marca registrada) y la toxina botulínica Botox (marca registrada) poseen una estructura semejante en cuanto a la secuencia primaria de aminoácidos y un peso molecular cercano, lo cual implica una alta similaridad estructural.
- Los estudios preclínicos han comparado las dos toxinas y han mostrado que su acción es similar y que son equipotentes.
- A través de estudios clínicos se ha demostrado la no inferioridad clínica del producto Neuronox (marca registrada) con el producto Botox (marca registrada) en indicaciones como blefaroespasma, pie espástico equino en niños, hiperactividad neurogénica del detrusor y tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.

Teniendo en cuenta la alta similaridad física, química y biológica de las dos preparaciones, que el mecanismo de acción fundamental en las indicaciones clínicas propuestas es similar y los resultados en los estudios preclínicos y

clínicos, la Sala recomendó la aprobación de estas indicaciones para éste caso en particular.

3.10.3. VAX-SPIRAL

Expediente : 19941176
Fecha : 10/12/2014
Radicado : 14122257

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta No. 52 del 2013, numeral 3.1.3.10, en el sentido de indicar que si bien en el concepto figura la composición del producto por unidad de dosis, dicho concepto también cubre la presentación del producto que es multidosis: Caja por un vial por 1, 5, 10 o 20 dosis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclara el concepto emitido mediante Acta No. 52 del 2013, numeral 3.1.3.10., en el sentido de hacerlo extensivo para las siguientes presentaciones:

Caja por un vial por 1, 5, 10 ó 20 dosis.

3.10.4. RADICADO 14125072

Fecha : 18/12/2014
Interesado : HB HUMAN BIOSCIENCE

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre si el medicamento, que contiene los siguientes activos, se consideran de síntesis química o biológica:

- En el caso de ser un ingrediente activo obtenido por síntesis química, cuyo precursor es obtenido a partir de la fermentación de un microorganismo. Caso específico de la materia prima voglibosa, cuyo precursor es la valiolumina, que es obtenido a partir de la fermentación de *Streptomyces higroscopicus*.
- En el caso de ser un ingrediente activo obtenido por síntesis química, cuyo precursor es obtenido a partir de la fermentación de un microorganismo. Caso

específico de la materia prima daunorubicina clorhidrato, que es obtenido a partir de la fermentación aeróbica de *Streptomyces peucetius*.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, informa al interesado que los productos que contengan como principio activo voglibosa y daunorubicina clorhidrato, pueden ser considerados como medicamentos de síntesis química.

3.11. CONSULTAS

3.11.1. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora incluye en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles la forma farmacéutica de tabletas para el principio activo L-Carnitina, en las concentraciones de 330 mg, 500 mg y 1g, teniendo en cuenta que solo se encontraba incluida la solución oral. Lo anterior teniendo en cuenta que algunos pacientes requerían dosis mayores que eran de difícil administración solo con esta forma farmacéutica.

3.11.2. FORMULACIONES LIPOSOMALES DE ANFOTERICINA B PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA INTRAVENOSA

Radicado : 14112958
Fecha : 2014/11/06
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

El interesado envía a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora un documento de interés sobre los requisitos preclínicos, clínicos, y de calidad en el desarrollo y la evaluación de las formulaciones liposomales de Anfotericina B de administración intravenosa, el cual es propiedad de la compañía Gilead Sciences International.

Agencias regulatorias en países de referencia como Colombia, EMA y FDA, reconocen la limitada experiencia en este tipo de formulaciones y por lo tanto han elaborado y publicado guías generales con los requisitos mínimos técnicos para tener en cuenta durante el desarrollo y evaluación de las mismas.

De esta forma se adjunta:

Acta No. 02 de 2015

Página 681 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

1. Gilead Sciences International. Carta de presentación del asunto dirigida al INVIMA
2. EMA/CHMP. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal.
3. FDA. Draft Guidance on Amphotericin B. April, 2014.
4. Gilead Sciences International. Consideraciones importantes para los requisitos de calidad, preclínicos y clínicos en el desarrollo y la evaluación de las formulaciones liposomales de anfotericina B.

Es importante mencionar que la compañía Stendhal Colombia S.A.S., en la actualidad tiene la representación de la compañía Gilead Sciences según obra en el expediente del medicamento AmBisome® que se describe a continuación:

Tipo de producto: Medicamento:

Nombre: AmBisome® Polvo para solución para infusión

Principio activo: Anfotericina B 50 mg/ vial

Expediente: 20049640

Reg. SAN. No.: INVIMA 2013M-0014480

Importador: Stendhal Colombia S.A.S.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión acusa recibo de la información allegada y da curso al grupo de Registros Sanitarios para lo de su competencia.

3.11.3. DEPRALIN® 10 mg

Expediente : 20023640

Radicado : 2012033983

Fecha : 2014/11/20

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

Composición: Cada tableta contiene escitalopram oxalato equivalente a escitalopram 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 02 de 2015

Página 682 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Antidepresivo y trastorno de pánico. Trastorno obsesivo compulsivo.

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia y menores de 18 años. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO (IMAO). Ansiedad paradójica. El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones. Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía / hipomanía. Puede alterar el control glucémico en pacientes con diabetes. Puede aumentar el riesgo de suicidio durante la primera semana de tratamiento. La administración concomitante con remedios herbales que contengan *Hypericum perforatum* puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. La dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicitó a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar si la información para el paciente y profesionales de la salud sobre el riesgo de ritmos cardíacos anormales asociados a uso del medicamento de acuerdo con lo conceptuado en el Acta No. 55 de 2011 numeral 3.6.3., aplica también para el producto de la referencia con principio activo Escitalopram.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, de acuerdo con publicaciones internacionales y recomendaciones de agencias sanitarias como la del Reino Unido, el riesgo de toxicidad cardíaca (prolongación del intervalo QT), aplica para los principios activos escitalopram y citalopram.

Adicionalmente, la Sala hace extensivo a todos los productos con principio activo escitalopram el concepto emitido en el Acta No. 55 de 2011, numeral 3.6.3., con el fin de que se incluya lo siguiente en la información para el paciente y para el prescriptor:

- Escitalopram puede producir prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes.
- Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con síndrome congénito de QT largo.
- Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.

- La hipopotasemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente.
- Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolonguen el intervalo QT.

3.11.4. S CITAP 10

Expediente : 19990357

Radicado : 2012033922

Fecha : 2014/11/20

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

Composición: Cada tableta contiene de escitalopram oxalato 12,776 mg equivalente a escitalopram 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antidepresivo y trastorno de ansiedad generalizada

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia y menores de 18 años. Hipersensibilidad al citalopram, escitalopram o a cualquiera de sus componentes. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO (IMAO), ansiedad paradójica, el tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones, se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Puede alterar el control glucémico en pacientes con diabetes, puede aumentar riesgo de suicidio durante la primera semana de tratamiento, la administración concomitante con remedios herbales que contengan *Hypericum perforatum* (hierba de san juan) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. La dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicito a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar si la información para el paciente y profesionales de la salud sobre el riesgo de ritmos cardiacos anormales asociados a uso del medicamentos

Acta No. 02 de 2015

Página 684 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

de acuerdo con lo conceptuado en el Acta No. 55 de 2011, numeral 3.6.3., aplica también para el producto de la referencia con principio activo Escitalopram.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, de acuerdo con publicaciones internacionales y recomendaciones de agencias sanitarias como la del Reino Unido, el riesgo de toxicidad cardíaca (prolongación del intervalo QT), aplica para los principios activos escitalopram y citalopram.

Adicionalmente, la Sala hace extensivo a todos los productos con principio activo escitalopram el concepto emitido en el Acta No. 55 de 2011, numeral 3.6.3., con el fin de que se incluya lo siguiente en la información para el paciente y para el prescriptor:

- Escitalopram puede producir prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes.
- Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con síndrome congénito de QT largo.
- Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.
- La hipopotasemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente.
- Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolonguen el intervalo QT.

3.11.5. AZUL DE METILENO SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado : 14114528
Fecha : 2014/11/18
Interesado : Hospital Universitario San Ignacio

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de las indicaciones, contraindicaciones y dosificación del medicamento Vital no Disponible Azul de metileno Solución inyectable

Acta No. 02 de 2015

Página 685 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

10 mg/mL, o estudiar la viabilidad de avalar las siguientes indicaciones sugeridas por el comité en mención, soportadas por la literatura adjunta.

Indicaciones:

- Propiedades antibacteriales y antisépticas
- Uso diagnóstico en detección de fistulas
- Marcación de ciertos tejidos del cuerpo durante cirugía

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que la información solicitada para el producto de la referencia como Medicamento Vital No Disponibles, es:

Indicaciones: Tratar las intoxicaciones por cianuro, plomo, metanol y por metahemoglobizantes.

Dosificación: Azul de Metileno al 1% I.V. en dosis de 1 a 2 mg/kg.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al azul de metileno
- Inyección intratecal y subcutánea
- Embarazo: Riesgo de efectos teratogénicos
- Insuficiencia renal severa
- Deficiencia de G6PD: puede producir anemia hemolítica y no mejorar la metahemoglobinemia.
- Metahemoglobinemia inducida por cloratos: se forma un hipoclorito tóxico. Metahemoglobinemia inducida por nitrito sódico en el tratamiento de la intoxicación por cianuro.

3.11.6. HANSAPLAST® APOSITO PARA CALLOS

Expediente : 19942811
Radicado : 14125686
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Arias Fajardo y Abogados Ltda

Acta No. 02 de 2015

Página 686 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones y advertencias que se encuentran en el inserto 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 las indicaciones, contraindicaciones y advertencias para el producto Hansaplast® Apósito para Callos, quedando así:

“Indicaciones: Queratolítico

Contraindicaciones y advertencias: No usar en personas diabéticas o con afecciones circulatorias periféricas. No usar si es alérgico al ácido salicílico, salicilatos, caucho u otros ingredientes del apósito. Niños menores de dos años. No usar en membranas mucosas. Evitar el contacto con ojos y heridas.”

3.11.7. FOSCARNET SÓDICO 24 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado : 14123136
Fecha : 15/12/2014

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre las indicaciones del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que las indicaciones para el producto Foscarnet 24 mg / mL Solución inyectable, como Medicamento Vital No Disponibles, es:

Indicaciones: Antiviral alternativo para casos que no respondan a otras terapias.

3.11.8. ISOPROTERENOL CLORHIDRATO 0.2 mg/mL Y 1 mg/5mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado : 14123135
Fecha : 15/12/2014

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre las indicaciones del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que las indicaciones para el producto de la referencia como Medicamento Vital No Disponibles, es:

Indicaciones:

- Episodios medios o transitorios de bloqueo cardiaco que no requieren choques eléctricos o marcapasos.
- Episodios serios de bloqueo cardiaco y ataques de Adams-Stokes (excepto cuando son causados por taquicardia o fibrilación ventricular).
- Para uso de paro cardiaco hasta el uso de choques eléctricos o marcapasos.
- Broncoespasmo ocurrido durante la anestesia
- Junto a los fluidos de hidratación y la terapia de reemplazo electrolítica y otros medicamentos y procedimientos en el tratamiento de hipovolemia y shock séptico, estados de bajo gasto cardiaco, insuficiencia cardiaca congestiva y shock cardiogénico.

3.11.9. COMBIGAN

Radicado : 14127418
Fecha : 29/12/2014
Interesado : Vitalis S.A.C.I

Forma Farmacéutica: Solución oftálmica.

Composición: Cada 1mL de solución contiene 2mg de Brimonidina tartrato más Timolol maleato equivalente a 5mg de Timolol.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre las indicaciones y contraindicaciones para el producto de la referencia.

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

interesado que las indicaciones y contraindicaciones, para el producto de la referencia, son:

Indicaciones: Reducción de la presión intraocular, presión intraocular elevada en los pacientes con glaucoma o hipertensión ocular.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con asma bronquial, historia de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca evidente, shock cardiogénico, pacientes que estén recibiendo terapia con inhibidores de monoaminooxidasa (MAO) o hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

3.11.9. MOXIFLOXACINA + DEXAMETASONA FOSFATO

Radicado : 14097645
Fecha : 01/10/2014
Interesado : Vitalis S.A.C.I

Forma Farmacéutica: Solución oftálmica estéril

Composición: Moxifloxacin 0.5% + Dexametasona fosfato 0,1%

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre las indicaciones y contraindicaciones para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que las indicaciones y contraindicaciones, para el producto de la referencia, son:

Indicación: Antimicrobiano, corticosteroide.

Contraindicaciones: Ceratitis epitelial por herpes simples, vaccinia, varicela y muchas otras enfermedades virales de la córnea y de la conjuntiva. Infecciones oculares por micobacterias. Enfermedades micóticas oculares. Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula o a otros derivados quinolónicos. Glaucoma y/ o enfermedades con adelgazamiento de la córnea y la esclera.

Acta No. 02 de 2015

Página 689 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. MONOVEL LOCIÓN

Expediente : 20065172
Radicado : 2013087065

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 28 de 2014, numeral 3.8.1., en el sentido de especificar las contraindicaciones para el producto de la referencia, así:

“Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Evítese la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños”

3.12.2. CICLOSPORINA 25 mg CICLOSPORINA 50 mg CICLOSPORINA 100 mg

Expediente : 20070206
Radicado : 2013139418/2014077289/14112641
Fecha : 2014/11/12
Interesado : Advancescientific de Colombia Ltda.
Fabricante : Germed Farmaceutical Ltda.
Composición:

Cada cápsula blanda contiene ciclosporina 25 mg
Cada cápsula blanda contiene ciclosporina 50 mg
Cada cápsula blanda contiene ciclosporina 100 mg

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ampliar el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2014, numeral 3.2.3., en el sentido de pronunciarse respecto al inserto solicitado inicialmente para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que mediante concepto emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.2.5., se recomendó aprobar el inserto versión 01 de 2013, para el producto de la referencia.

3.12.3. TIOLCOLCAM® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20073208
Radicado : 2014017678/2014109322
Fecha : 2014/08/29
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.
Fabricante : Laboratorios La Santé S.A.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.4.11., en el sentido de especificar que su solicitud de prórroga de 12 meses no es procedente de acuerdo con la normatividad sanitaria vigente tal y como se informó mediante radicado 14125212 del 18/12/2014.

3.12.4. CAPECITABINA 500 mg TABLETAS

Expediente : 20063086
Radicado : 2014072082 / 2013063476
Fecha : 16/06/2014
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S.
Fabricante : United Biotech Limited.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 17 de 2014 numeral 3.13.37., en el sentido de recomendar aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

3.12.5. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.11.2., en el sentido de especificar para los productos que contengan como principios activos vitaminas y que serán clasificados como medicamentos, la

condición de venta se evaluará caso a caso, de acuerdo con las características de cada uno de ellos.

3.12.6. CONCENTRADO SÓLIDO LÍQUIDO CON GLUCOSA Y ÁCIDO CÍTRICO SL 100 g – Cit
CONCENTRADO LÍQUIDO CON GLUCOSA Y ÁCIDO CÍTRICO G 87 – Cit.

Expediente : 19940583
Radicado : 2013083773
Fecha : 2014/01/27
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada 100 mL contienen:

Cloruro de sodio 21,48 g
Cloruro de potasio 0,52 g
Cloruro de calcio dihidratado 0,77 g
Cloruro de magnesio hexahidratado 0,35 g
Glucosa monohidratado 5,78 g
Ácido acético glacial 0,84 g

Forma farmacéutica: Solución tópica

Indicaciones: Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, hiperhidratación, intoxicaciones agudas, corrección del equilibrio ácido base y del estado electrolítico, corrección de la temperatura de la sangre o del plasma

Contraindicaciones: Hipercalemia, problemas de coagulación difíciles de controlar, insuficiencia respiratoria severa. Úsese solamente bajo supervisión médica del especialista, usando el equipo de diálisis requerido para el producto y en combinación con diálisis básica. Manténgase fuera del alcance de los niños. Los concentrados ácidos y básicos para hemodialis deben diluirse inmediatamente antes de su uso. Los volúmenes residuales deben eliminarse. Verificar la composición antes de su uso. Usar solo soluciones claras, no utilizar si el envase está dañado. Utilizar durante las doce horas siguientes después de abrir el envase.

Acta No. 02 de 2015

Página 692 de 717

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 aclarar, si el producto de la referencia corresponde a un medicamento o a un dispositivo médico, ya que en la base de datos del INVIMA figuran productos con la misma composición cualitativa, como es el caso de: Hemosol ácido fórmula cobe - Solución concentrada acida para hemodiálisis Expediente 20038267 y Dryasol powder hemodialysis/polvo para hemodiálisis - Dryasol Expediente 20025947 utilizados para la Hemodiálisis, los cuales corresponden a dispositivos médicos y cumplen con el concepto emitido en el Acta 01 de Noviembre 10 de 2009 numeral 2.3 de la Sala especializada de Dispositivos Médicos y Productos Varios y Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos que a la letra dice: “En respuesta a la solicitud hecha por el interesado sobre la clasificación de las soluciones dializantes, la sala conjunta (Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos) conceptúa que: 1. Con base en el artículo 2 del Decreto 4725 de 2005, en el que se considera Dispositivo Médico Combinado, “un dispositivo que forme con un fármaco, un solo producto destinado a ser utilizado exclusivamente en esta combinación. Si la función principal tiene una acción farmacológica, será evaluado bajo las disposiciones del Decreto 677 de 1995 o las normas que lo modifiquen, adicionen o sustituyan. Si la función principal es la de ser dispositivo y la del fármaco, accesoria, se regirá por lo dispuesto en el presente decreto con la verificación de calidad y seguridad del medicamento.” Se corrige de la anterior definición, que la solución dializante utilizada para hemodiálisis es un dispositivo médico combinado, toda vez que la función principal es la de las membranas hemodializantes, y la solución tiene una función accesoria. 2. Con base en la misma definición, en el caso de la diálisis peritoneal, la solución ejerce una acción farmacológica en la cavidad abdominal, por lo tanto se considera un medicamento, y se rige bajo las normas del Decreto 677 de 1995.

Téngase en cuenta también que en el año 2011 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de Comisión Revisora en Acta No. 53 de 2011, numeral 3.1.2.2 acepto los productos: Concentrado sólido líquido con glucosa y ácido cítrico sl 100 g – CIT y Concentrado líquido con glucosa y ácido cítrico G 87 – CIT.

En caso de que los productos para hemodiálisis sean declarados dispositivos médicos, hacer un llamado a revisión de oficio a todos los productos que se encuentran con Registro Sanitario como medicamentos.

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

Acta No. 02 de 2015

Página 693 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

concepto emitido en el Acta No. 01 de 2009, numeral de las Salas Especializadas de Dispositivos Médicos y Productos Varios y de Medicamentos y Productos Biológicos, el sentido de especificar que las soluciones para diálisis deben ser clasificadas como dispositivos médicos.

Adicionalmente, la Sala recomienda llamar a Revisión de Oficio a los productos que corresponden a soluciones para diálisis y que a la fecha se encuentren clasificados como medicamentos, con el fin de reclasificarse como Dispositivos médicos.

3.12.7. DOVESTAC® 20 mg CONCENTRADO INYECTABLE PARA SOLUCIÓN PARA INFUSION

Expediente : 20062845
Radicado : 2013060846

Composición: Cada vial de 0.5mL contiene 20 mg de docetaxel anhidro

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Tratamiento de pacientes con cáncer de ovario. Tratamiento de pacientes con sarcoma de kaposi diseminado y/o visceral asociado a sida, después del fracaso de quimioterapia previa. Tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, localmente avanzado, no resecable (estadío III o IV), con buen estado funcional. Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico andrógeno independiente y coadyuvante y tratamiento coadyuvante en pacientes con cáncer de mama operable con ganglios auxiliares positivos. Docetaxel en combinación con cisplatino y 5- fluorouracilo para el tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a 1500 células/mm³ (milímetro cúbico).

El Grupo de Apoyo a Salas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, complementar el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.4.13; porque falto pronunciarse

Acta No. 02 de 2015

Página 694 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

sobre las contraindicaciones solicitadas por el grupo de registros sanitarios, que corresponden a las del inserto y los artes allegados por el interesado, que a la letra dicen:

Contraindicaciones:

Docetaxel está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con recuento de neutrófilos inicial <1500 células/mm³,
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (véase la sección dosis y administración)."

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2014, numeral 3.4.13., en el sentido de indicar que las contraindicaciones para el producto de la referencia son las enunciadas a continuación:

Contraindicaciones:

Docetaxel está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con recuento de neutrófilos inicial <1500 células/mm³
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.

3.12.8. STPASE®

Expediente : 20058208
Radicado : 2013007476/2013034895/14117472
Fecha : 2014/11/26
Interesado : Advance Scientific de Colombia Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.3.2., en el sentido de aprobar el inserto para el producto de la referencia. Tener en cuenta que en la solicitud inicial presentada con radicado 2013007476 se solicitó evaluación farmacológica e inserto para el producto Stpase® (Estreptoquinasa 1.500.000 UI).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.3.2., en el sentido de especificar que el inserto debe ajustarse a las indicaciones conceptuadas en el Acta mencionada.

3.12.9. LENICORT LOCION

Expediente : 20013725
Radicado : 2012011443
Fecha : 2014/11/20
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada 100 g de loción contiene mometasona furoato 0.1 g

Forma farmacéutica: Loción

Indicaciones: Terapia corticoesteroide de la piel.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Evítese administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y niños

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración al respecto de si debe ir o no la indicación: “No debe administrarse por más de 14 días”, esto según lo siguiente:

1. Mediante Acta No. 26 de 1998, numeral 2.10.4 se estableció la leyenda obligatoria “No debe administrarse por más de 14 días”.
2. Según concepto emitido en Acta No. 16 de 2003, numeral 2.3.9 la Comisión Revisora conceptúa que no encuentra necesario mantener la restricción de no utilizar el medicamento por más de 14 días y recomienda corregir el registro sanitario en el sentido de retirar esta restricción.
3. Según el Acta No. 39 de 2011, numeral 3.11.9, la comisión revisora llama a revisión de oficio a los productos que contienen el principio activo furoato de mometasona, con el fin de incluir en las contraindicaciones de las etiquetas, insertos e información para prescribir: “No debe administrarse por más de 14 días”.
4. Hasta el momento no se conocen los fundamentos para haber variado el criterio nuevamente.

Acta No. 02 de 2015

Página 696 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el producto de la referencia no es objeto del llamado a Revisión de Oficio recomendado mediante Acta No. 39 de 2011, numeral 3.11.9., por cuanto la vía de administración es tópica y teniendo en cuenta que se trata de un medicamento de prescripción médica, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no debe incluir la leyenda “No debe administrarse por más de 14 días”.

3.12.10. MOMETASONA 0,05% SPRAY NASAL

Expediente : 19966540
Radicado : 2012011414
Fecha : 2014/11/20
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada 100 g de suspensión contiene 0,05 g de mometasona furoato

Forma farmacéutica: Suspensión nasal

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica en adultos y niños mayores de tres años de edad.

Contraindicaciones: No debe administrarse por más de 14 días. Contraindicada en tratamiento crónico, enfermedades micóticas, micobacterias y virales no tratadas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración al respecto de si debe ir o no la indicación: “No debe administrarse por más de 14 días”, esto según lo siguiente:

1. Mediante Acta No. 26 de 1998, numeral 2.10.4 se estableció la leyenda obligatoria “No debe administrarse por más de 14 días”.
2. Según concepto emitido en Acta No. 16 de 2003, numeral 2.3.9 la Comisión Revisora conceptúa que no encuentra necesario mantener la restricción de no utilizar el medicamento por más de 14 días y recomienda corregir el registro sanitario en el sentido de retirar esta restricción.
3. Según el Acta No. 39 de 2011, numeral 3.11.9, la comisión revisora llama a revisión de oficio a los productos que contienen el principio activo furoato de mometasona, con

el fin de incluir en las contraindicaciones de las etiquetas, insertos e información para prescribir: “No debe administrarse por más de 14 días”.

4. Hasta el momento no se conocen los fundamentos para haber variado el criterio nuevamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no debe incluir la leyenda “No debe administrarse por más de 14 días” y por tanto recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para el producto de la referencia.

Así mismo, aclara el concepto emitido en el Acta No. 39 de 2011, numeral 3.11.9., en el sentido de especificar que la leyenda mencionada no debe ser incluida en las Contraindicaciones de los productos con principio activo mometasona.

3.12.11. MOMETASONA SPRAY NASAL

Expediente : 19994722

Radicado : 2012011434

Fecha : 2014/11/20

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

Composición: Cada 100mL de suspensión nasal contiene furoato de mometasona 0.05 g

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica, en adultos y niños mayores de tres (3) años de edad. Tratamiento de la sinusitis como coadyuvante a la terapia antibiótica.

Contraindicaciones: No debe administrarse por más de 14 días. Contraindicado en tratamiento crónico, enfermedades micóticas, micobacterianas y virales no tratadas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración al respecto de si debe ir o no la indicación: “No debe administrarse por más de 14 días”, esto según lo siguiente:

1. Mediante Acta No. 26 de 1998, numeral 2.10.4 se estableció la leyenda obligatoria “No debe administrarse por más de 14 días”.
2. Según concepto emitido en Acta No. 16 de 2003, numeral 2.3.9 la Comisión Revisora conceptúa que no encuentra necesario mantener la restricción de no utilizar el medicamento por más de 14 días y recomienda corregir el registro sanitario en el sentido de retirar esta restricción.
3. Según el Acta No. 39 de 2011, numeral 3.11.9, la comisión revisora llama a revisión de oficio a los productos que contienen el principio activo furoato de mometasona, con el fin de incluir en las contraindicaciones de las etiquetas, insertos e información para prescribir: “No debe administrarse por más de 14 días”.
4. Hasta el momento no se conocen los fundamentos para haber variado el criterio nuevamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no debe incluir la leyenda “No debe administrarse por más de 14 días” y por tanto recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para el producto de la referencia.

Así mismo, aclara el concepto emitido en el Acta No. 39 de 2011, numeral 3.11.9., en el sentido de especificar que la leyenda mencionada no debe ser incluida en las Contraindicaciones de los productos con principio activo mometasona.

3.12.12. FUNIDE PLUS CREMA

Expediente : 20023898
Radicado : 2012011454
Fecha : 2014/11/20
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada 100 g de crema contiene 1 g de terbinafina clorhidrato, 0.1 g de furoato de mometasona.

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones: Dermatitis causadas por dermatofitos, levaduras, mohos y otros hongos con proceso inflamatorio. Eczemas con sobreinfección micótica secundaria.

Contraindicaciones: Historia de hipersensibilidad a la mometasona, a la terbinafina o a los excipientes; pacientes con historia de hipersensibilidad a otros corticoesteroides. Embarazo y lactancia. Manifestaciones cutáneas de infecciones sistémicas como sífilis, tuberculosis y varicela, así como enfermedades virales de la piel. No debe utilizarse concomitantemente con cubierta oclusiva en pacientes con eczema atópico. No debe administrarse por más de 14 días.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración al respecto de si debe ir o no la indicación: “No debe administrarse por más de 14 días”, esto según lo siguiente:

1. Mediante Acta No. 26 de 1998, numeral 2.10.4 se estableció la leyenda obligatoria “No debe administrarse por más de 14 días”.
2. Según concepto emitido en Acta No. 16 de 2003, numeral 2.3.9 la Comisión Revisora conceptúa que no encuentra necesario mantener la restricción de no utilizar el medicamento por más de 14 días y recomienda corregir el registro sanitario en el sentido de retirar esta restricción.
3. Según el Acta No. 39 de 2011, numeral 3.11.9, la comisión revisora llama a revisión de oficio a los productos que contienen el principio activo furoato de mometasona, con el fin de incluir en las contraindicaciones de las etiquetas, insertos e información para prescribir: “No debe administrarse por más de 14 días”.
4. Hasta el momento no se conocen los fundamentos para haber variado el criterio nuevamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el producto de la referencia no es objeto del llamado a Revisión de Oficio recomendado mediante Acta No. 39 de 2011, numeral 3.11.9., por cuanto la vía de administración es tópica y teniendo en cuenta que se trata de un medicamento de prescripción médica, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no debe incluir la leyenda “No debe administrarse por más de 14 días”.

3.12.13. FENOBARBITAL TABLETAS 100 mg.

Expediente : 19905549
Radicado : 2014062256 / 2013137798
Fecha : 2014/11/06
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Acta No. 02 de 2015

Página 700 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de fenobarbital USP

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticonvulsivante.

Contraindicaciones: En casos de depresión respiratoria, asma bronquial, sedación, depresión cardiovascular, hipotensión y shock, porfiria. Su uso prolongado puede provocar farmacodependencia.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.2.8., en el sentido de dar a conocer el concepto relacionado con la solicitud de aprobación de los perfiles de disolución para la concentración de 100 mg, dado que en dicha acta no se hace pronunciamiento sobre ello.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.2.8., en el sentido de recomendar aprobar los perfiles de disolución para las concentraciones de 10 mg y 50 mg

3.12.14. REVESVITAE® SOLUCION ORAL RIVASTIGMINA 2 mg/mL

Expediente : 20073431

<Radicado : 2014020529

Fecha : 2014/11/06

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

Composición: Cada 100 mL de solución oral contiene rivastigmina hidrogenotratrato 320 mg equivalente a rivastigmina base 200 mg

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con demencia del tipo alzheimer.

Acta No. 02 de 2015

Página 701 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo, otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación precaución cuando utilice el medicamento en paciente con enfermedad del seno o arritmias cardíacas severas en pacientes con sintomatologías sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda. Animo vigilante.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que se conceptúe respecto a las contraindicaciones y advertencias, dado que el interesado allegó las siguientes contraindicaciones: "El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a rivastigmina, otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación. Insuficiencia hepática grave, ya que no ha sido estudiado en este grupo de población". Sin embargo Se verificó en Micromedex versión 2002 y se encontró que las contraindicaciones son: "Hipersensibilidad conocida a rivastigmina u otros derivados de carbamato. Debe considerarse riesgo beneficio cuando existan los siguientes problemas: Asma, bronquial activa o latente. Condiciones cardiovasculares como bradicardia o síndrome del seno enfermo (efecto vagotónico en el corazón puede exacerbar condiciones preexistentes), epilepsia o historia de convulsiones, desórdenes metabólicos inestables (pueden ocurrir convulsiones), obstrucción gastrointestinal, obstrucción urinaria (actividad incrementada de tracto gastrointestinal o de vejiga puede ser peligrosa), historia o úlcera péptica activa (puede exacerbar el incremento de la secreción de ácido gástrico o reactivar la condición)."

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

3.12.15. ARIXTRA® 7.5 mg /0.6 mL
ARIXTRA® 5 mg/0.4 mL SOLUCIÓN INYECTABLE
ARIXTRA® 2,5 mg / 0,5 mL
ARIXTRA® 10 mg/0.8 mL

Expediente : 19968360/20007673/19928346/19968361
Radicado : 14079214/14119379
Fecha : 2014/12/01

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora corrección del Acta No. 22 de 2014, numeral 3.12.8., ya que

Acta No. 02 de 2015

Página 702 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

en cuanto a las contraindicaciones, estas fueron fusionadas con las advertencias y precauciones de la información para prescribir e inserto. Como no hubo pronunciamiento respecto de esta sección de advertencias y precauciones, no se tiene claridad si la sección debe mantenerse o ser eliminada.

Con base en lo anterior el interesado solicita se complemente el concepto emitido mediante Acta No. 22 de 2014, numeral 3.12.8., en el sentido de indicar contraindicaciones aprobadas para los productos de la referencia, se unifican “quedando así”, para la referencia se adjunta inserto e información para prescribir GDS13/IP11 anexas al radicado 2013118954.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 22 de 2015, numeral 3.12.8., en el sentido de especificar que las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para los productos de la referencia son:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a ARIXTRA o cualquiera de sus excipientes,
- Hemorragia activa de importancia clínica.
- Endocarditis bacteriana aguda.

Advertencias y Precauciones

Vía de administración: Arixtra no debe administrarse vía intramuscular.

ICP y riesgo de desarrollo de trombos en el catéter gula: En pacientes con IMEST que se sometan a una ICP primaria para revascularización, no se recomienda el uso de Arixtra antes y durante la ICP. En pacientes con AI/IMSEST y IMEST que se someten a ICP no primaria, no se recomienda el uso de Arixtra como único anticoagulante durante La ICP. Por tanto, se deberá utilizar HNF de acuerdo con la práctica estándar (véase Dosis y Administración).

En un estudio clínico que comparó dos regímenes posológicos de UFH durante la intervención percutánea coronaria (PCI) no primaria, se aleatorizó a los pacientes con AI/IMSEST tratados con fondaparinux para recibir ya fuere la dosis estándar de UFH (dosis mediana de 85U/kg), o bien, la dosis baja de UFH (dosis mediana de 50U/kg). La incidencia de hemorragia mayor peri-PCI fue de 1.2% con la dosis estándar de UFH y de 1.4% con la dosis baja de UPH.

Acta No. 02 de 2015

Página 703 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En los estudios clínicos se ha demostrado que existe un riesgo bajo, pero creciente, de que se desarrollen trombos en el catéter guía de los pacientes tratados únicamente con ARIXTRA, como terapia anticoagulante, durante la ICP, en comparación con el grupo de pacientes control. En la ICP no primaria de pacientes con AI/IMSEST, las tasas de incidencia fueron 1.0% frente a 0.3% (ARIXTRA frente a enoxaparina, mientras que, en la ICP primaria en pacientes con IMEST, las tasas de incidencia fueron 1.2% frente a 0% (ARIXTRA frente a control). En pacientes con AI/IMSEST tratados con fondaparinux que fueron aleatorizados para recibir regímenes de UFH a "dosis estándar" o "dosis baja" durante la PCI no primaria, la incidencia de trombosis del catéter fue de 0.1% y 0.5%, respectivamente.

Hemorragia: Como otros anticoagulantes, ARIXTRA debe usarse con precaución en condiciones con un mayor riesgo de hemorragia, (como trastornos de hemorragia congénitos o adquiridos, enfermedad gastrointestinal ulcerativa activa, hemorragia intracraneal reciente, cirugías cerebral, espinal u oftálmica recientes).

Prevención y Tratamiento de ETV

No deben utilizarse otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia, excepto antagonistas de la vitamina K que se utilicen al mismo tiempo para el tratamiento de la ETV, de manera concomitante con ARIXTRA. Si es indispensable la administración concomitante, se recomienda una vigilancia estrecha.

Prevención de ETV después de una cirugía (horario de la primera inyección de Arixtra)

El horario de la primera inyección debe cumplirse en forma estricta. La primera dosis no debe administrarse antes de 6 horas después del cierre quirúrgico, y sólo después de establecer la hemostasia. La administración antes de 6 horas se asocia con un mayor riesgo de hemorragia importante. Los grupos de pacientes a partir de 75 años de edad, aquellos con peso corporal menor de 50 kg o daño renal con depuración de creatinina inferior a 50ml/mm tienen un riesgo especial.

Tratamiento de AI/IMSEST y IMEST

ARIXTRA debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes que se encuentren bajo tratamiento concomitante con otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia (como los inhibidores de GPIIb/IIIa o trombolíticos).

Analgesia espinal/epidural/punción espinal — Pueden producirse hematomas epidurales o espinales que pudieran causar parálisis prolongada o permanente cuando se usan anticoagulantes y anestesia espinal/epidural o punción espinal. El riesgo de estos eventos raros puede ser más alto con el uso posoperatorio de catéteres epidurales permanentes o con el uso concomitante de otros productos medicinales que afecten la hemostasia.

Pacientes ancianos: La población geriátrica con un mayor riesgo de sangrado. Como la función renal casi siempre disminuye con la edad, los ancianos pueden tener una menor eliminación y mayor exposición de Arixtra. Arixtra debe usarse con cuidado en pacientes geriátricos.

Peso corporal bajo: Los pacientes con peso corporal menor de 50 kg tienen un riesgo más alto de sangrado. La eliminación de Arixtra disminuye conforme descende el peso corporal. Arixtra debe usarse con precaución en estos pacientes.

Daño renal: El grado de eliminación plasmática de fondaparinux decrece con la gravedad del daño renal, y se acompaña de un mayor riesgo hemorrágico.

Los pacientes que padecen insuficiencia renal, especialmente los que exhiben una depuración de creatinina menor de 30ml/min, se encuentran en mayor riesgo de experimentar tanto episodios hemorrágicos mayores como VTE.

Prevención de la VTE

Existen pocos datos clínicos disponibles sobre el uso del fondaparinux en la prevención de la VTE en pacientes que exhiben una depuración de creatinina menor de 20 ml/min. Por tanto, no se recomienda utilizar Arixtra en la prevención de la VTE en estos pacientes.

Tratamiento de la VTE

Existen pocos datos clínicos disponibles sobre el uso del fondaparinux en el tratamiento de la VTE en pacientes que exhiben una depuración de creatinina menor de 30 ml/min. Por tanto, no se recomienda utilizar Arixtra en el tratamiento de la VTE en estos pacientes.

Tratamiento de la AI/IMSEST e IMEST

Hay muy poca información clínica disponible sobre el uso de Arixtra en el tratamiento de AI/IMSEST e IMEST en pacientes que exhiben una depuración de creatinina de 20 a 30 ml/min. Por tanto, el médico deberá determinar si el beneficio del tratamiento excede el riesgo. No se recomienda el uso de Arixtra en pacientes que exhiban una depuración de creatinina inferior a 20 ml/min.

Daño hepático grave - En pacientes con prolongación del tiempo de protrombina, debe considerarse con cuidado el uso de Arixtra por el riesgo más elevado de hemorragia debido a la posible deficiencia de factores de la coagulación en los pacientes con daño hepático grave)

Trombocitopenia Inducida por heparina: Arixtra- no se une con el factor plaquetario 4 y no tiene reacciones cruzadas con el suero de pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) tipo II. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedente de TIH. No se han hecho estudios formales de la eficacia y seguridad de Arixtra en la TIH - tipo II. En raras ocasiones, se han recibido notificaciones espontáneas de HIT en pacientes tratados con Arixtra. Hasta la fecha, aún no se ha establecido una asociación causal entre el tratamiento con Arixtra y la ocurrencia de TIH.

Alergia al látex: El protector de la aguja de la jeringa prellenada es de hule látex natural seco que tiene potencial para causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

3.12.16. FOSFOMICINA DISÓDICA

Expediente : 20060127
Radicado : 2013029331/14119519
Fecha : 2014/12/01
Interesado : RP Pharma S.A.
Fabricante : Laboratorios ERN, S.A.

Composición:

Fomaxin 1g

Cada vial contiene fosfomicina disódica 1,320 g equivalente a 1 g de fosfomicina

Fomaxin 4 g

Cada vial contiene fosfomicina disódica 5.280 g equivalente a 4 g de fosfomicina

Acta No. 02 de 2015

Página 706 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable.

El interesado solicita corrección del concepto emitido en el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.5.6., en el sentido de corregir la composición de ambos productos y las contraindicaciones quedando de la siguiente manera:

Fomaxin 1g

Cada vial contiene fosfomicina disodica 1,320 g equivalente a 1 g de fosfomicina

Fomaxin 4 g

Cada vial contiene fosfomicina disodica 5.280 g equivalente a 4 g de fosfomicina

Adicionalmente se solicita se corrijan las contraindicaciones en lo correspondiente a su uso en niños. Ya que la solicitud inicial refería a niños desde los 2 años y medio y la resolución estableció que su uso solo para mayores de 12. De tal forma debe autorizarse de la siguiente forma

“Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a la fosfomicina o a cualquiera de los componentes de este producto y en niños menores de 2 1/2 años. Advertencias: en casos de infecciones hospitalarias graves es indispensable utilizar la fosfomicina en asociación para evitar al máximo la selección de mutantes resistentes (resistencia adquirida de carácter cromosómico).Precauciones: antes de la administración de fosfomicina se investigara la posible existencia previa en el paciente de manifestaciones de hipersensibilidad a la fosfomicina.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.5.6., en el sentido de corregir la composición para el producto de la referencia, siendo lo correcto:

Fomaxin 1g

Cada vial contiene fosfomicina disodica 1,320 g equivalente a 1 g de fosfomicina

Fomaxin 4 g

Cada vial contiene fosfomicina disodica 5.280 g equivalente a 4 g de fosfomicina

En cuanto a las contraindicaciones, la Sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.5.6., en el sentido de especificar que las contraindicaciones deben quedar así:

Acta No. 02 de 2015

Página 707 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

“Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la fosfomicina o a cualquiera de los componentes de este producto y en niños menores de 12 años.”

**3.12.17. AMPLIRON VL 5/80
 AMPLIRON VL 5/160
 AMPLIRON VL 10/160**

Expediente : 20022922 / 20022924 / 20034947
Radicado : 15005894 / 2013023808
Fecha : 22/01/2015
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión aclarar el concepto emitido en el Acta No. 15 del 2014, numeral 3.13.53., en el sentido de incluir dentro del trámite de aprobación de inserto versión 03826-/M121110 los productos Ampliron VL 5/160 y Ampliron VL 10/160. Lo anterior debido a que bajo radicado 2013023808 se solicitó la aprobación del inserto para estos productos y en dicha Acta solo se menciona Ampliron VL 5/80.

Concepto: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 15 del 2014, numeral 3.13.53, en el sentido de incluir los productos Ampliron VL 5/160 y Ampliron VL 10/160 dentro del trámite de aprobación de inserto versión 03826-/M121110.

3.12.18. MENOPUR® 1200UI

Expediente : 20073613
Fecha : 12/12/2014
Radicado : 14122867

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora corregir del concepto emitido en el Acta No. 38 del 2011, numeral 3.1.6.7, en el sentido dentro del principio activo la siguiente información: Menotropina (Gonadotropina menopáusica humana HMG), equivalente a 1200 UI de LH (Hormona Luteinizante) y 1200 UI de FSH (Hormona Foliculo Estimulante).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 38 de 2014, en el sentido de corregir la composición para el producto de la referencia, quedando así:

Menotropina (Gonadotropina menopáusica humana HMG), equivalente a 1200 UI de LH (Hormona Luteinizante) y 1200 UI de FSH (Hormona Foliculo Estimulante)

**3.12.19. WINTOMYLON® TABLETAS
WINTOMYLON® SUSPENSIÓN**

Radicado : 13107451
Expediente : 20159/29651
Fecha : 12/12/2013
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar los conceptos emitidos en el Acta No. 48 de 2013 numeral 3.12.21., y numeral 3.12.22., en el sentido de:

Ratificar las indicaciones ya aprobadas para los productos de la referencia, de acuerdo al concepto emitido en el Acta No. 20 de 2013, numeral 3.12.9., las cuales cubren la expresión de las mismas presentadas en la información prescriptiva CCDS V05, aprobada en el Acta No. 70 de 2012, numeral 3.12.10 y ratificada en el concepto dado en el Acta No. 48 numerales 3.12.21 y 3.12.22 de 2013.

Adicionalmente el interesado solicita confirmar la eliminación del término Insuficiencia Respiratoria del ítem de contraindicaciones y advertencias como aparece en la primera parte de los conceptos mencionados del Acta No. 48 numerales 3.12.21 y 3.12.22 de 2013., de igual forma la sala considera pertinente adicionar en este ítem Hipersensibilidad conocida al ácido nalidíxico o a compuestos análogos. Porfiria, como aparece manifiesto en la información prescriptiva aprobada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 48 de 2013, numerales 3.12.21. y 3.12.22., en el sentido de especificar que:

Las indicaciones para el producto de la referencia son:

- Infecciones urinarias causadas por gérmenes sensibles al ácido nalidíxico.
- Infecciones intestinales por gram-negativos sensibles al ácido nalidíxico.

Contraindicaciones: Niños menores de tres (3) meses de edad. Primero trimestre del embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en insuficiencia renal y hepática. Pacientes epilépticos o con trastornos del sistema nervioso central. Hipersensibilidad conocida al ácido nalidíxico o a compuestos análogos. Porfiria.

3.12.20. SEREVENT® INHALADOR

Expediente : 41575
Radicado : 2013016487
Fecha : 2013/01/31
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada dosis contiene xinafoato de salmeterol (micronizado) 36,3 µg equivalente a salmeterol 25 µg

Forma farmacéutica: Aerosoles

Indicaciones: Broncodilatador, coadyuvante en el manejo del asma bronquial.

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en hipertiroidismo, hipokalemia. No es un reemplazo de la terapia con corticosteroides ni de elección en las crisis asmáticas

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 aclaración respecto las contraindicaciones, precauciones y advertencias de los productos que contengan Xinafoato de Salmeterol en la forma farmacéutica del producto de la referencia, teniendo en cuenta que el interesado refiere en los arts allegados con la solicitud de la renovación del registro dicha información así:

Advertencias: Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia facultativa médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su

Acta No. 02 de 2015

Página 710 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique. Severent® debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio. Severent® no es un sustituto de la terapia con corticosteroides, no está diseñado para aliviar los síntomas asmáticos severos. Severent® debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis. No exceda la dosis prescrita. Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la formula.

Se requiriere aclaración si estas son equivalentes a las nuevas precauciones y advertencias conceptuadas en el Acta No. 45 de 2013 numeral 3.4.3, teniendo en cuenta además que el interesado informa que las contraindicaciones y advertencias antes referidas fueron aprobadas en la información para prescribir acogida mediante el Acta 5/2008 numeral 2.6.6. En el evento que no sean equivalentes, definir cuales deben indicarse en los artes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que las Advertencias para etiquetas para el producto de la referencia puedan quedar así:

Advertencias: Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia facultativa medica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique. Severent® debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio. Severent® no es un sustituto de la terapia con corticosteroides, no está diseñado para aliviar los síntomas asmáticos severos. Severent® debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis. No exceda la dosis prescrita. Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la formula.

3.12.21. COPAXONE 40 mg

Expediente : 20083988
Radicado : 15005729
Fecha : 22/01/2015
Interesado : Novamed S.A

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión aclarar el concepto emitido en el Acta No. 27 del 2014, numeral 3.1.6.5., en el sentido de aprobar el inserto con radicado No. 20148737 para el producto de la

Acta No. 02 de 2015

Página 711 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

referencia, debido a que mediante radicado 20148737 del 13 de Noviembre de 2014, se allego alcance al dossier inicial en el cual se resumía la información clínica e inserto de producto en versión traducida al español.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.6.5., en el sentido de especificar que el interesado debe ajustar el inserto a las contraindicaciones conceptuadas en el Acta mencionada.

3.12.22. LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19972118
Radicado : 15003921
Fecha : 16/01/2014
Interesado : Novo Nordisk AS

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión aclarar el concepto emitido en el Acta No. 26 del 2014, numeral 3.14.6., en el sentido que se declare la aprobación del Inserto 8-9678-00-007-1 basado en el STF Q2 2014, y no como allí aparece. Lo anterior de acuerdo a lo solicitado mediante radicado No. 2014125866 del 30/09/2014.

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 26 de 2014, numeral 3.14.6., en el sentido de especificar que el documento que se recomendó aprobar es inserto versión 8-9678-00-007-1 basado en STF Q2 2014 y no Información para prescribir como aparece en el Acta mencionada

3.12.23. VERORAB

Expediente : 34332
Radicado : 15003384
Fecha : 15/01/2014
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión aclarar el concepto emitido en el Acta No. 24 del 2014, numeral 3.1.3.6., en el sentido de incluir en el concepto la aprobación del inserto versión Agosto 2010, como fue solicitado por el interesado.

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.3.6., en el sentido de recomendar aprobar el inserto versión agosto de 2010, para el producto de la referencia.

**3.12.24. HYTRIN® TABLETAS 2 mg.
HYTRIN® TABLETAS 5 mg.**

Expediente : 25297/1980002
Radicado : 2014071395

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 17 de 2014 numeral 3.14.4, en el sentido de especificar que se recomienda aprobar el inserto versión R0/2014, para los productos de la referencia.

3.12.25. ONCOEMET® SOLUCIÓN INYECCION 2mg/mL

Expediente : 19946615
Radicado : 2013026791
Fecha : 2014/06/26
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Ondansetron clorhidrato dihidrato equivalente a ondasetron 2mg mL.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Antiemético, útil en el tratamiento de náuseas y vómito inducido por quimioterapia y radioterapia anticancerosa

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia.

Con respecto al radicado 2013026791 y los conceptos emitidos en las Actas que se relacionan en la sección de antecedentes de esta consulta, 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 aclarar cual es el radicado al que corresponde el inserto que recomienda aprobar en el Acta 4 de 2014 numeral 3.13.4 y cuál es su concepto con respecto a la información para prescribir allegada por el interesado ya que no se pronunció al respecto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 4 de 2014, numeral 3.13.4., en el sentido recomendar aprobar el inserto versión 02: 11 de Junio de 2013 y la información para prescribir versión 1.5 de junio de 2013 allegados bajo número 13051804, para el producto de la referencia.

3.12.26. LOSARTAN POTÁSICO 100 mg

Expediente : 20027708
Radicado : 2010133301/2013021264/2013098939
Fecha : 2014/09/19
Interesado : Denk Pharma GmbH & CO. KG

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de losartán potásico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Antihipertensivo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia. No indicado en niños menores de 15 años. Puede presentar ligero vértigo pasajero.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el concepto emitido el Acta No. 13 de 2014, numeral 3.13.63., con radicado No. 2013021264 **CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el inserto para el producto de la

Acta No. 02 de 2015

Página 714 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

referencia, dado que no incluye la contraindicación de coadministración con Aliskireno". Teniendo en cuenta las contraindicaciones del producto aprobadas hasta el momento "hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia. No indicado en niños menores de 15 años. Puede presentar ligero vértigo pasajero".

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar el inserto versión 5398/04.2013, dado que el interesado se ajusto a las indicaciones y contraindicaciones del registro según lo recomendado mediante Acta No. 13 de 2014 numeral 3.13.63.

Sin embargo, la Sala recuerda al interesado que debe la Sala recomendó llamar a Revisión de Oficio el producto de la referencia mediante Acta No. 25 de 2012, numeral 3.6.3.

**3.12.27. EDARBI CLD® 40mg / 25mg
EDARBI CLD® 40 mg / 12.5 mg**

Expediente : 20054404/20067475
Radicado : 2013146922/14055812

Composición:

Cada tableta contiene azilsartan medoxomilo 40mg + clortalidona 12.5mg,
Cada tableta contiene azilsartan medoxomilo 40mg + clortalidona 25mg

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Esta indicado en el tratamiento de hipertensión arterial en adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, anuria, embarazo. No administrar aliskireno con Edarbi CLD® en pacientes con diabetes.

Se solicita aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 28 del 2014 numeral, 3.12.20., en el sentido de indicar que el inserto versión 01-140519 e información para prescribir versión 01-140606, aplica también para el producto EDARBI CLD 40 mg/12.5 mg expediente 20067475.

Acta No. 02 de 2015

Página 715 de 717

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 aclara el concepto emitido mediante Acta No. 28 del 2014, numeral 3.12.20, en el sentido de indicar que el inserto versión 01-140519 y la información para prescribir versión 01-140606, se recomiendan aprobar para los productos:

EDARBI CLD® Expediente: 20054404

EDARBI CLD 40 mg/12.5 mg Expediente: 20067475

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados en los numerales del 3.1. al 3.12. corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 16:00 del día 05 de febrero de 2015, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

Acta No. 02 de 2015

Página 716 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

**MARIO FRANCISCO GUERRERO
PABÓN**
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

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

Acta No. 02 de 2015

Página 717 de 717

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014